

Judith E. Thompson
Lawrence W. Davidow



3ª edição

A PRÁTICA FARMACÊUTICA NA MANIPULAÇÃO DE MEDICAMENTOS





T468p Thompson, Judith E.

A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos
[recurso eletrônico] / Judith E. Thompson, Lawrence W.
Davidow ; tradução: Beatriz Araújo do Rosário, Betina Giehl
Zanetti Ramos, Maiza Ritomy Ide ; revisão técnica: Elenara
Maria Teixeira Lemos Senna. – 3. ed. – Dados eletrônicos. –
Porto Alegre : Artmed, 2013.

Editado também como livro impresso em 2013.
ISBN 978-85-65852-18-0

1. Farmacologia. 2. Preparação e administração de
medicamentos. I. Davidow, Lawrence W. II. Título.

CDU 615.014.2

Judith E. Thompson

Clinical Associate Professor Emeritus
School of Pharmacy
University of Wisconsin-Madison
Madison, Wisconsin

Lawrence W. Davidow

Director, Pharmacy Skills Laboratories
Department of Pharmacy Practice
The University of Kansas
Lawrence, Kansas

A PRÁTICA FARMACÊUTICA NA MANIPULAÇÃO DE MEDICAMENTOS

3ª edição

Tradução:

Beatriz Araújo do Rosário
Betina Giehl Zanetti Ramos
Maiza Ritomy Ide

Consultoria e supervisão técnica desta edição:

Elenara Maria Teixeira Lemos Senna
Professora associada do Departamento de Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Doutora em Farmacotécnica e Biofarmácia pela Université Paris XI, França.

Versão impressa
desta obra: 2013



2013

Obra originalmente publicada sob o título
A practical guide to contemporary pharmacy practice, 3rd Edition
ISBN 9780781783965

Copyright © 2009 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health Inc. USA

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

Colaboraram nesta edição:

Editora: *Caroline Vieira*

Capa: *Márcio Monticelli*

Imagens da capa: ©iStockphoto.com/Eric Delmar, 2009: Mortar and Pestle/Steve Cole, 2012: Prescription/Steve Cole, 2012: Prescription/Smoxx, 2012: Pharmacist use mortar and pestle

Preparação de originais: *Ana Luisa Gampert Battaglin*

Leitura final: *Luiza Signorelli Germano*

Projeto gráfico e editoração: *Techbooks*

NOTA

A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os organizadores/coautores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 – Porto Alegre – RS
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

Unidade São Paulo
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center
Vila Anastácio – 05095-035 – São Paulo – SP
Fone: (11) 3665-1100 Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Aos nossos alunos, com gratidão,
pelas alegrias, desafios e potencial
que eles trazem à nossa profissão,
e aos pacientes que atendemos.

Prefácio


Desde a 1ª edição, o objetivo de *A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos* é proporcionar um manual sucinto, de fácil utilização, atualizado e funcional para prática farmacêutica. A 3ª edição seguiu essa tradição: escrita em um momento específico, no qual as organizações e as agências de farmácia desenvolviam e publicavam novas normas de boas práticas, este guia prático contém as informações mais atualizadas e os procedimentos recomendados para a área. Além disso, estudantes, farmacêuticos, técnicos de farmácia e professores de farmácia que utilizam este livro sugeriram recursos ou conteúdos que o tornaram ainda mais valioso para seus leitores. Algumas das características acrescentadas nesta edição incluem:

- Criação de uma seção específica e abrangente (Parte VI, composta pelos Capítulos 32 a 35) acerca das formas farmacêuticas estéreis e sua preparação, com ênfase nos novos padrões e procedimentos conforme Capítulo USP <797>, Preparações farmacêuticas estéreis manipuladas.
- Discussão ampliada sobre erros de medicação, juntamente com práticas de prescrição e dispensação que mostraram melhorar a segurança da medicação do paciente.
- Inclusão de ferramentas de processamento (como controle geral e registros de manipulação), procedimentos operacionais padrão e testes de controle de qualidade, que se tornaram práticas adotadas porque melhoram as preparações manipuladas e reduzem os erros.
- A adição de um capítulo (Capítulo 7) contendo instruções sobre o uso adequado de símbolos métricos e unidades de medida (SI), tabelas de conversão de densidade e temperatura, uso de números significativos e métodos básicos de cálculos farmacêuticos.
- Casos clínicos com exemplos de prescrições de medicamentos manipulados e de uso parenteral, mostrando situações típicas e resolução de problemas, e atendendo as necessidades terapêuticas específicas e as do paciente.
- Reconhecimento da função cada vez mais importante dos técnicos de farmácia na prática farmacêutica.
- Adição de uma seção (Parte VII) sobre a importante especialidade da prática de farmácia veterinária.
- Ampliação dos recursos didáticos.
- Fotografias coloridas que ilustram melhor as técnicas e os materiais utilizados.

Enquanto preparava os conteúdos para esta edição, impressionava-me constantemente o ritmo acelerado com que as orientações e os padrões de prática são revisados e atualizados. Mesmo com o livro entrando em produção, fiz ajustes e revisões para refletir as novas informações publicadas. Para auxiliar o leitor a lidar com esse fato da vida profissional moderna, incluí, sempre que possível, a referência consultada e os endereços de *sites* da internet. Os *sites* das agências governamentais e organizações profissionais são fontes ricas de informações atualizadas, por isso indico aos leitores que verifiquem esses locais regularmente. Além disso, a United States Pharmacopeia (USP) reconheceu a importância do desenvolvimento de padrões de prática atualizados para farmacêuticos e passou a publicar essas informações em um volume especial para os farmacêuticos – a *USP Pharmacists' Pharmacopeia*, que está disponível em versão impressa com atualizações eletrônicas.

É importante ressaltar que, tanto porque a farmácia torna-se cada vez mais complexa e especializada como porque buscamos transmitir as informações e os exemplos mais atualizados da prática clínica, esta edição exigiu um esforço de colaboração maior do que as edições anteriores. As seções citadas a seguir foram escritas ou revisadas por profissionais convidados, todos contribuindo em sua área de especialidade:

- Capítulo 5, Revisão da utilização de medicamentos/avaliação de uso de medicamentos, e Capítulo 6, Aconselhamento ao paciente, foram revisados por Karen Kopacek, professora, clínica assistente e diretora dos laboratórios de farmacoterapia da University of Wisconsin (UW) School of Pharmacy. Sra. Kopacek é responsável por ensinar a avaliação, o aconselhamento e o manejo e o acompanhamento de tratamento do paciente. Foi homenageada várias vezes com prêmios de excelência de ensino, além de atuar na prática clínica nas unidades de terapia intensiva cardíaca e cardiorácica e em um ambulatório de reabilitação clínica de transplante cardíaco.
- Parte IV, Excipientes farmacêuticos (Capítulos 15 a 24) e Parte VIII, Compatibilidade e estabilidade (Capítulo 37), revisados por Melgardt de Villiers, professor associado (CHS) da divisão de ciências farmacêuticas da UW School of Pharmacy, onde leciona e dirige um curso de dois semestres em sistemas laboratoriais de dispensação de fármacos. Sua experiência em ensino e pesquisa nessa área e um Ph.D em farmácia o tornaram a pessoa ideal para revisar esses capítulos.
- Capítulo 32, Princípios gerais da manipulação de formas farmacêuticas estéreis, e Capítulo 35, Nutrição parenteral total, o primeiro escrito e o segundo revisado por Gordon Sacks. Dr. Sacks é professor clínico e presidente da Pharmacy Practice Division da UW School of Pharmacy. É certificado em Farmácia de Apoio Nutricional pelo Conselho de Especialidades Farmacêuticas e mantém uma prática ativa em nutrição parenteral e enteral nos hospitais e clínicas da UW. Em 2001, recebeu o Distinguished Nutrition Support Pharmacist Award.
- Capítulo 34, Preparações parenterais, revisado por Mary Swandby. Sra. Swandby trabalhou na produção de preparações estéreis em infusões hospitalares ou domiciliares por mais de 25 anos. De 1996 a 2006, ocupou cargos de supervisão e gestão no Chartwell Midwest Wisconsin, uma parceria entre a Chartwell Home Therapies e a UW Hospitals and Clinics, onde teve grande responsabilidade pelos processos de observância da JCAHO e USP <797>. Atualmente é especialista em Farmácia Clínica: Informação de Drogas do Dean Health Systems, incluindo as responsabilidades do farmacêutico clínico na doença infecciosa, infusão e clínica oncológica.
- Capítulo 36, Prática de farmácia veterinária, um novo capítulo, escrito por Gigi Davidson. Sra. Davidson atualmente é diretora de serviços de farmácia clínica da North Carolina State University College of Veterinary Medicine, onde atua em farmácia veterinária há 25 anos. Foi premiada com o *status* de Diplomata no International College of Veterinary Pharmacy em 2000 e participa de duas comissões de especialistas da USP: Farmácia de Manipulação e Medicina Veterinária.

Estudantes, farmacêuticos e técnicos de farmácia elogiaram o Material complementar *on-line*, desenvolvido por Lawrence Davidow e incluído na 2ª edição do *A prática farmacêutica*. Como sabemos, uma imagem (e, mais ainda, uma apresentação de *slides*) vale mais que mil palavras. Incluímos ícones , ao longo do texto, para direcionar os leitores a exercícios relacionados, imagens ou outros conteúdos *on-line*. Dr. Davidow forneceu muitas das imagens encontradas na 2ª edição, para esta 3ª edição, revisou e criou um novo conteúdo, acrescentando alguns novos textos às fotografias (incluindo dez imagens coloridas), que tornaram essas ferramentas ainda mais valiosas. Dr. Davidow tem a experiência e o conjunto de habilidades perfeitos para esse trabalho: é bacharel em Farmácia, Ph.D em Farmacologia e diretor do Pharmacy Skills Laboratory da University of Kansas. Manteve estreito contato com as práticas profissionais; escreveu e revisou textos para o APhA's Handbook of Nonprescription Drugs e o exame NAPLEX; e tem um extenso conhecimento e experiência em tecnologia e fotografia baseada na computação. Como colaborador ponderado e experiente, Larry também contribuiu com sua visão e conselhos úteis para a parte textual desta edição, motivos de meu agradecimento.

Gostaria também de expressar minha gratidão aos meus colegas e ex-alunos que generosamente cederam seu tempo, conselho e assistência em todas as três edições desta obra. Quero agradecer especialmente às seguintes pessoas:

Meus colegas e membros do comitê de especialistas do USP Pharmacy Compounding Expert Committee, incluindo Loyd Allen, Mary Ann Kirkpatrick, Graham Nairn, Lawrence Trissel, Mark Klang, Lawson Kloesel, Gigi Davidson, Lisa Ashworth, Robin Bogner, Claudia Okeke, Rick Schnatz e Shawn Becker.

Mary Ann Kirkpatrick e seus alunos da Shenandoah University School of Pharmacy, por ler e apresentar sugestões de uma variedade de capítulos quando eu estava definindo quais recursos eram mais úteis para os estudantes de farmácia. Dra. Kirkpatrick tem liderado o estabelecimento de padrões para a farmácia de manipulação, sem deixar de lado seu papel de amiga e mentora para mim e para muitos docentes que lecionam nessa área. Ela contribuiu com seus conselhos e experiência em várias partes deste livro.

Paul Trusten, farmacêutico e diretor de relações públicas da U.S. Metric Association, por seu conselho e assistência no tópico sobre o sistema métrico (SI).

O colega e ex-aluno Tom Heckenkamp, proprietário do Pharmaceutical Balances Systems, por ler e criticar o Capítulo 14, Seleção e uso de equipamentos de pesagem e medida.

O médico Kenneth Felz e o farmacêutico pediátrico Brian LaRowe, por sua ajuda com os estudos de caso, e Robert Schwartz, uma referência como farmacêutico e professor, por compartilhar sua experiência em farmácia comunitária escrevendo muitas das amostras originais de prescrições e aconselhamento ao paciente.

Jeanine Mount, professora de ciências sociais e administrativas da UW School of Pharmacy, e L. D. King, diretor executivo da International Academy of Compounding Pharmacists, por sua assistência nos temas atuais da legislação farmacêutica.

Joni Mitchell, assistente do programa de ciências farmacêuticas da UW School of Pharmacy, e um mestre em *softwares* de tradução, processamento de texto e equações, por me ajudar com esses aspectos ao escrever este livro.

Bonnie Fingerhut, supervisor de laboratório da Drug Delivery Teaching Laboratories na UW School of Pharmacy, por sua ajuda em produzir e testar muitas das formulações contidas neste livro. Bonnie e eu começamos a trabalhar juntos em 1976 na Farmácia Spring Green, e em nossos mais de 30 anos de trabalho em conjunto nos tornamos ótimos amigos, bem como uma equipe profissional que sintetiza a bem-sucedida relação farmacêutico-técnico em farmácia.

Aos professores eméritos da UW, Kenneth Connors e George Zografi, que foram meus mentores em farmácia por quase 40 anos e partilharam generosamente seu tempo e experiência, sou profundamente grata.

Os editores administrativos da Lippincott Williams & Wilkins, Meredith Brittain e Elizabeth Connolly, por sua orientação e apoio a este projeto.

Muitos dos meus ex-alunos pesquisaram e testaram as formulações descritas neste livro e ofereceram sugestões sobre o conteúdo. Desejo agradecer particularmente a Susan Stein, John Dopp, Michael Brown, Tom Heckenkamp, MaryAnn Steiner, Matthew Loring, Rachel Thomas, Kevin Favro, Jenna Bakkum, Eileen Cobb, Tait Waage, Ronald Popp, Matthew Chambers, Susan Kruehl, Deborah Schmitt, Alisha Hahn, Karen Hansen, Jim Grogan, Kimberly Buckfinck e Tony Bridgeman.


Por fim, gostaria de agradecer a minha família, meu marido, Wayne, meus filhos, netos, irmão, irmã e mãe. Eles me incentivaram e apoiaram, mostrando grande paciência comigo conforme eu ia escrevendo e reescrevendo “o livro”.

Judith E. Thompson
Madison, Wisconsin

Recursos didáticos



MATERIAL COMPLEMENTAR ON-LINE

Comecei a usar o livro de Judy Thompson, *A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos*, em 1998, para o ensino de disciplinas práticas na University of Kansas. Escolhi esse livro porque foi bem escrito e organizado, com muitos exemplos de prescrição. Ao longo dos anos, perguntei aos alunos sua opinião sobre o livro, e eles coletivamente o elogiaram. Alguns alunos comentaram que se sentiam oprimidos pela profundidade do assunto e lutavam com a tentativa de visualizar processos de manipulação apenas a partir de uma descrição. Devido ao limitado tempo de aula, eu precisava de alguma maneira de corresponder fora da sala de aula a essas necessidades dos alunos. Para tanto, Robert Emerson, coordenador do laboratório, e eu começamos a desenvolver inicialmente um CD-ROM multimídia que iria acompanhar o *A prática farmacêutica*. Este conteúdo foi desenvolvido para (1) melhorar a compreensão da leitura, fornecendo guias de estudo para os principais capítulos do texto; (2) encorajar a autoavaliação do aluno, interrogando sobre conceitos básicos; e (3) ajudar o aluno a visualizar os procedimentos de manipulação, utilizando uma apresentação de *slides* narrada. Escolhemos o formato de apresentação de *slides* porque proporciona uma sensação de passo a passo e porque imagens de alta resolução tiradas muito de perto ilustram melhor o processo de manipulação. Além de desenvolver essas apresentações de *slides*, analisamos os cálculos, a rotulagem dos produtos e a documentação farmacêutica. Nesta 3ª edição, o ícone  aparece no livro sempre que um conteúdo adicional (em inglês) relacionado ao tema estiver disponível em <http://thepoint.lww.com/ThompsonPharmacy3E>.^{*} Para acessá-lo, use a raspadinha da parte interna da capa. O conteúdo *on-line* foi revisado, incluindo muito mais informações para apoiar os primeiros capítulos do livro, aqueles que discutem o processamento da prescrição, a rotulagem da prescrição, o aconselhamento do paciente e uma seção estendida sobre a revisão de cálculos.

A utilização desse recurso em laboratório tem sido uma experiência positiva, pois nos permite fazer melhor uso do tempo de aula, uma vez que os alunos estão mais preparados, fazem perguntas inteligentes antes dos procedimentos iniciais e sentem-se mais confiantes em suas atividades.

Quero muito agradecer a Judy Thompson, por sua ajuda em determinar o que deveria ser incluído nesse recurso adicional, bem como na revisão e correção do conteúdo. Também sou grato a Robert Emerson por sua ajuda com o CD-ROM original e a Donna Coffman por sua assistência na revisão do conteúdo para a 3ª edição. Tenho uma dívida de gratidão com Sandy Urish, por sua excepcional assistência administrativa. Também sou muito grato pelo apoio de minha esposa, Clarissa, e filha, Abigail, enquanto realizava este projeto. Por fim, agradeço a todos os meus ex-alunos que apoiaram e incentivaram esses esforços, apesar de sofrerem com falhas nos autoexecutáveis, navegadores da *web* incompatíveis e ausência de som. Eles me lembraram do valor da paciência e perseverança.

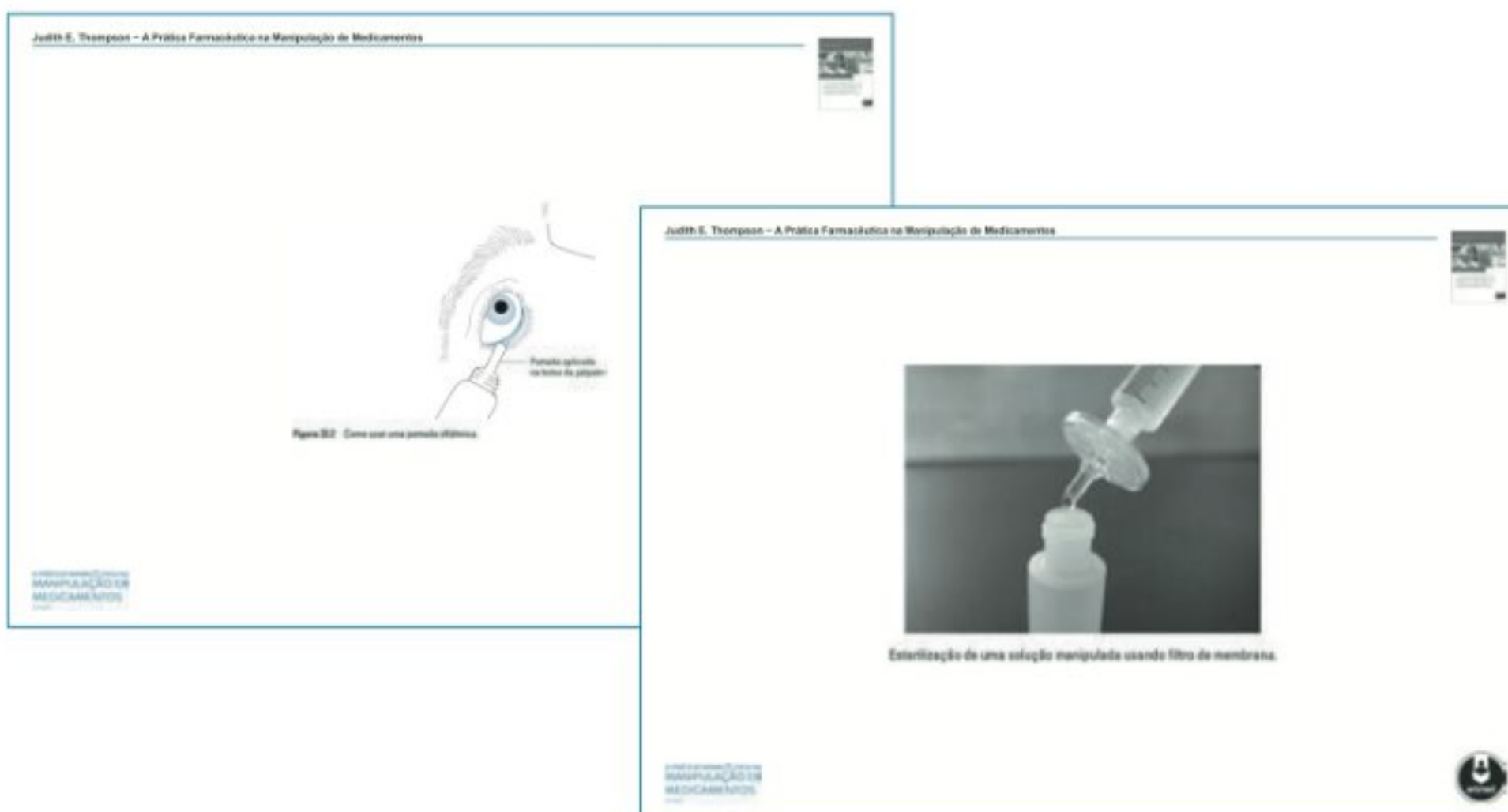
Lawrence W. Davidow
Lawrence, Kansas

^{*} A manutenção e a disponibilização do site <http://thepoint.lww.com/ThompsonPharmacy3E> (em inglês) são de total responsabilidade da Lippincott Williams & Wilkins.



Para o professor

Visite a Área do Professor em www.grupoa.com.br para ter acesso às imagens e tabelas da obra, em formato PowerPoint® (em português), úteis como recurso didático em sala de aula.



Em <http://thepoint.lww.com/ThompsonPharmacy3E>, acesse conteúdos complementares que auxiliarão na aprendizagem do tema.

Volumetric Glassware

Minimum Measurable Volume (MMV)

10 mL Cylinder = 2 mL

100 mL Cylinder = 10 mL

Normal Weight and Height Measurements for Children Weight in pounds and kilograms; Height in inches and centimeters (Percentile)							
Age		BOYS			GIRLS		
		P ₅	P ₅₀	P ₉₅	P ₅	P ₅₀	P ₉₅
At Birth ¹	Weight	5.7 2.60	7.5 3.40	8.8 4.01	5.8 2.64	7.1 3.20	9.0 4.06
	Length	18.5 47.0	19.9 50.5	20.9 53.0	18.5 47.0	19.5 49.5	20.9 53.0
1 Month ²	Weight	7.5 3.42	10.5 4.75	14.3 6.48	7.0 3.18	9.5 4.30	12.0 5.44
	Length	20.5 52.0	21.5 54.6	22.9 58.1	20.5 52.0	21.5 54.6	22.9 58.1
2 Months ²	Weight	9.4 4.27	12.5 5.67	16.3 7.40	8.8 3.99	11.5 5.22	14.3 6.48
	Length	21.9 55.5	22.9 58.1	24.3 61.7	21.9 55.5	22.9 58.1	24.3 61.7
3 Months ²	Weight	11.4 5.18	14.3 6.48	18.7 8.48	10.5 4.75	13.0 5.90	16.3 7.40
	Length	23.0 58.5	24.3 61.7	25.5 64.8	23.0 58.5	24.3 61.7	25.5 64.8



Sumário

PARTE I

ELABORANDO A PRESCRIÇÃO 17

- Capítulo 1** Prescrições e ordens de medicação 18
- Capítulo 2** Rotulagem de medicamentos 32
- Capítulo 3** Substâncias controladas 42
- Capítulo 4** Prazo de validade 53
- Capítulo 5** Revisão da utilização de medicamentos/avaliação de uso de medicamentos 61
- Capítulo 6** Aconselhamento ao paciente 69

PARTE II

CÁLCULOS 83

- Capítulo 7** Sistemas de medida e introdução a cálculos farmacêuticos 84
- Capítulo 8** Expressões de quantidade e de concentração e cálculos 100
- Capítulo 9** Avaliando regimes de dose 125
- Capítulo 10** Cálculos de alíquotas 135
- Capítulo 11** Cálculos de isotonicidade 147

PARTE III

MANIPULANDO MEDICAMENTOS 155

- Capítulo 12** Recomendações gerais para a manipulação de medicamentos 156
- Capítulo 13** Seleção, armazenamento e manuseio de equipamentos e matérias-primas para manipulação 172
- Capítulo 14** Seleção e uso de equipamentos de pesagem e medida 189

PARTE IV**EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS 205**

Capítulo 15	Solventes farmacêuticos e agentes solubilizantes	206
Capítulo 16	Conservantes antimicrobianos	219
Capítulo 17	Antioxidantes	232
Capítulo 18	Tampões e agentes de ajuste do pH	240
Capítulo 19	Agentes indutores de viscosidade	247
Capítulo 20	Surfactantes e agentes emulsificantes	267
Capítulo 21	Corantes, flavorizantes, edulcorantes e essências	273
Capítulo 22	Veículos para preparações líquidas	283
Capítulo 23	Bases para pomadas	293
Capítulo 24	Bases para supositórios	307

PARTE V**FORMAS FARMACÊUTICAS NÃO ESTÉREIS E SUA PREPARAÇÃO 314**

Capítulo 25	Pós	315
Capítulo 26	Cápsulas, pastilhas e outras formas farmacêuticas sólidas de uso oral	348
Capítulo 27	Soluções	395
Capítulo 28	Suspensões	437
Capítulo 29	Emulsões líquidas	468
Capítulo 30	Preparações semissólidas: pomadas, cremes, géis, pastas e colóidios	489
Capítulo 31	Supositórios	533

PARTE VI**FORMAS FARMACÊUTICAS ESTÉREIS E SUA PREPARAÇÃO 561**

Capítulo 32	Princípios gerais da manipulação de formas farmacêuticas estéreis	562
Capítulo 33	Soluções oftálmicas, nasais, para inalação e irrigação	580
Capítulo 34	Preparações parenterais	616
Capítulo 35	Nutrição parenteral total	646

PARTE VII**FARMÁCIA VETERINÁRIA 663****Capítulo 36** Prática de farmácia veterinária 664**PARTE VIII****COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE 687****Capítulo 37** Compatibilidade e estabilidade de fármacos e medicamentos 688**APÊNDICES 719****Apêndice A** Abreviações mais usadas em prescrições e pedidos de medicamentos 720**Apêndice B** Nomogramas para determinação da área de superfície corporal a partir do peso e altura 723**Apêndice C** Gráficos de estatística de crescimento do National Center for Health 726**Apêndice D** Valores de isotonicidade 731**Apêndice E** Código de ética para farmacêuticos 739**ÍNDICE 741**

Figura 1 Trituração em gral de vidro.



Figura 2 Preenchimento de uma cápsula de gelatina dura com um pó.

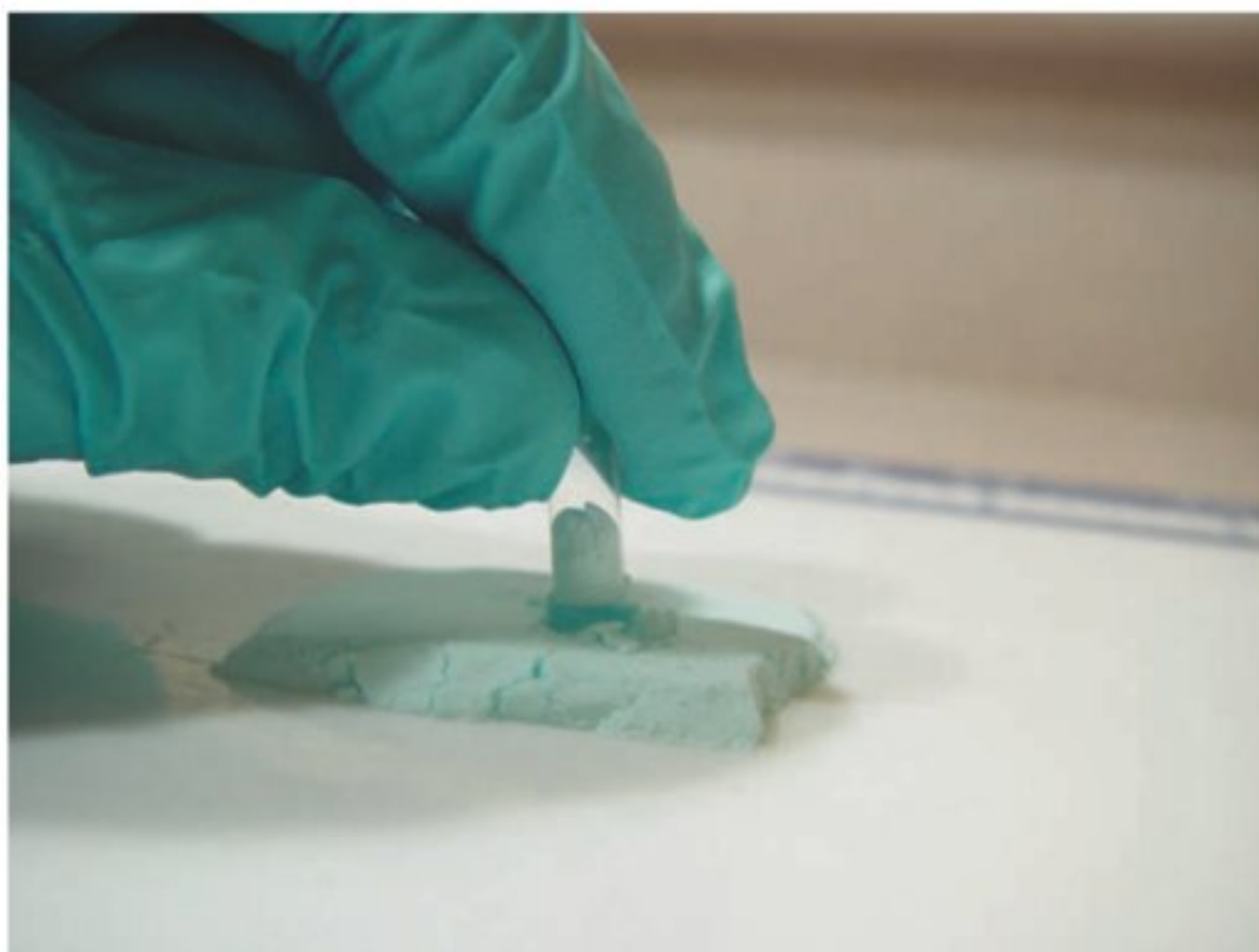


Figura 3 Inserção de um comprimido em uma cápsula contendo um pó.



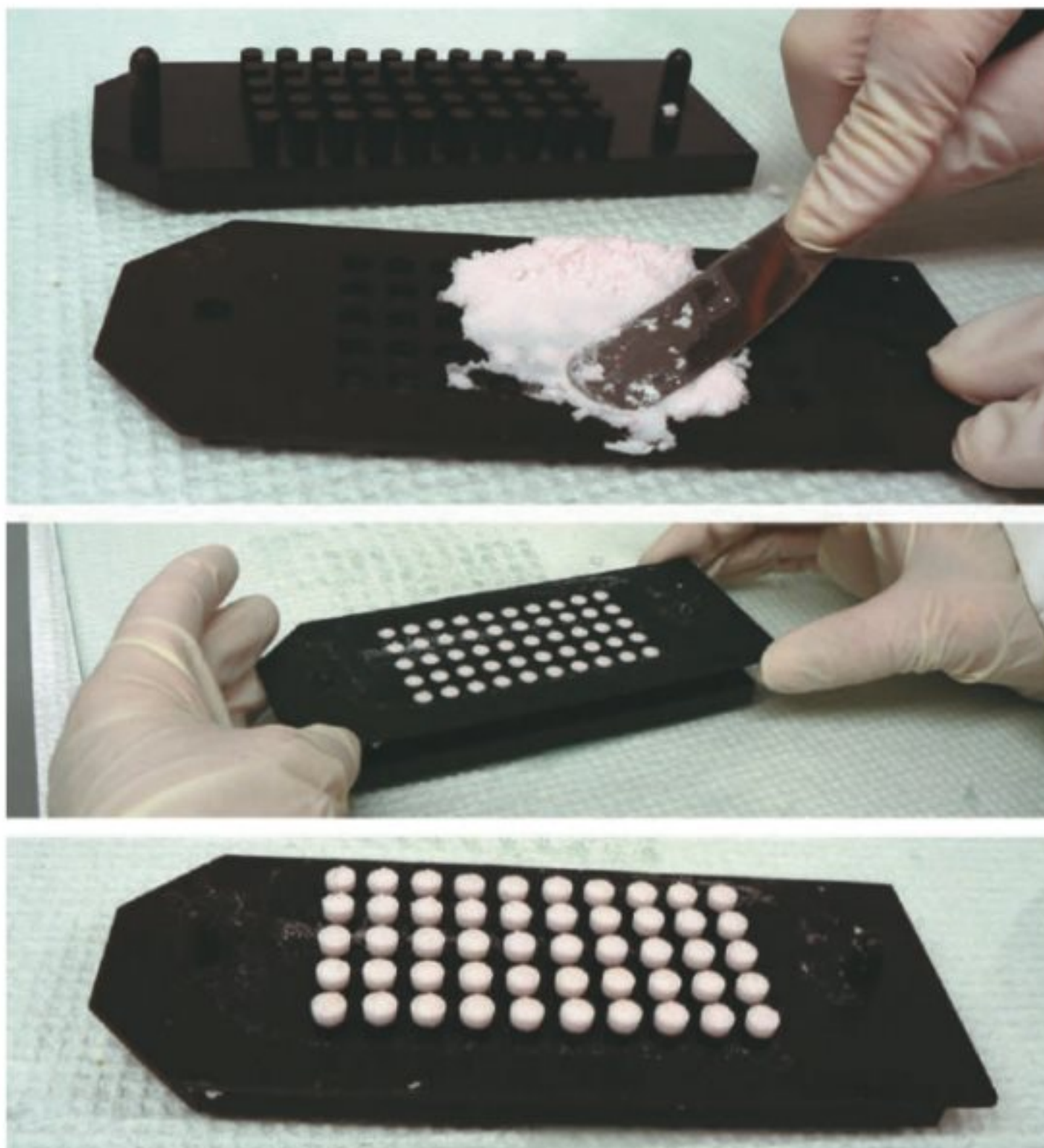


Figura 4 Preparação de comprimidos por moldagem: compressão da massa úmida previamente preparada nos orifícios vazios da placa superior (**acima**); encaixe da placa superior sobre as projeções cilíndricas da placa inferior até ejeção de todos os comprimidos (**meio**); secagem dos comprimidos formados sobre as projeções da placa inferior (**abaixo**).



Figura 5 Umectação de um pó hidrofóbico com glicerina.



Figura 6 Exemplos de veículos industrializados para preparação de suspensões manipuladas.



Figura 7 Formação de uma emulsão primária com goma arábica: dispersão da goma no óleo (acima, à esquerda), adição de água (acima, à direita), trituração para formação de uma emulsão primária (abaixo, à esquerda), emulsão primária cremosa formada (abaixo, à direita).

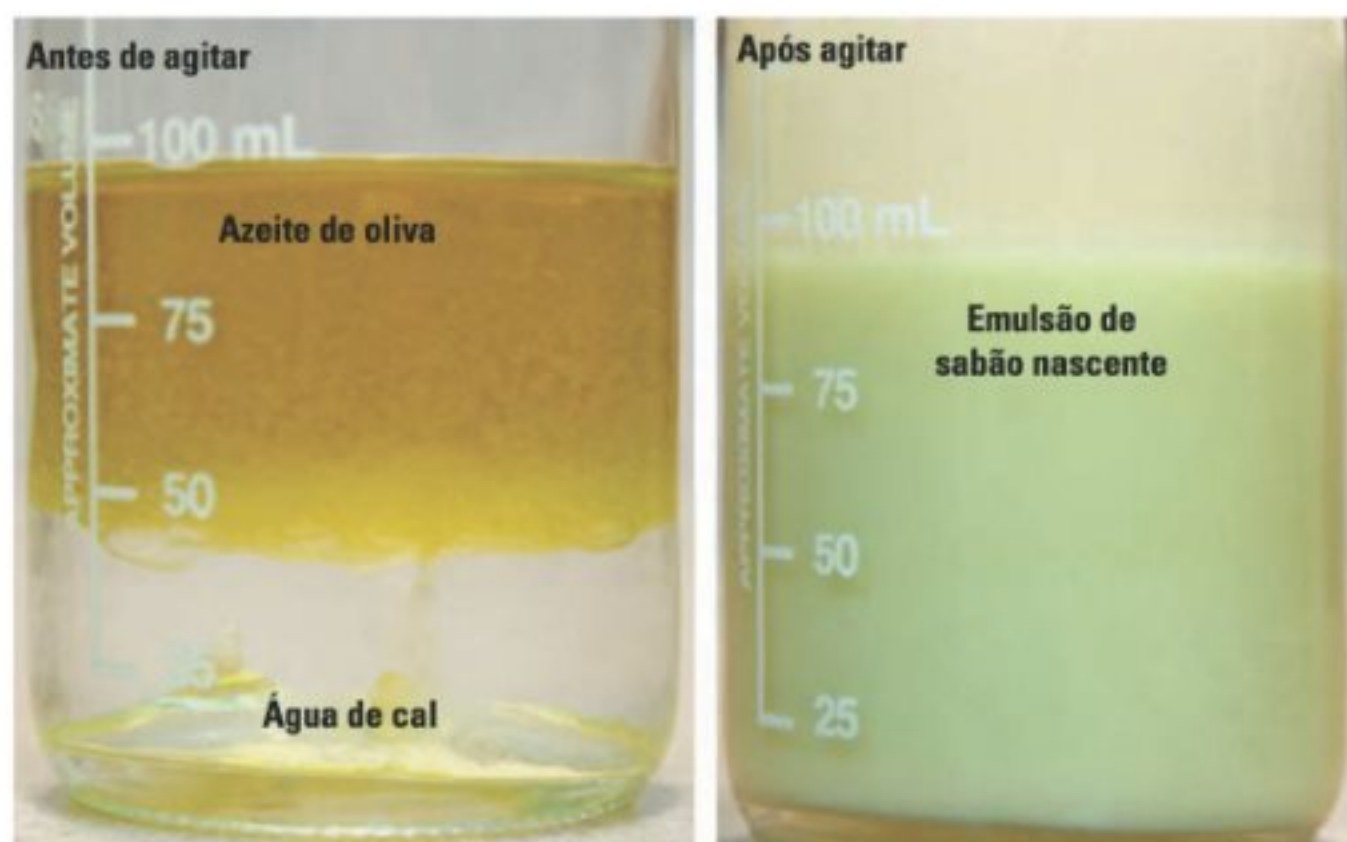


Figura 8 Formação de uma emulsão de sabão nascente usando o método do frasco – antes (à esquerda) e após (à direita) a emulsificação.



Figura 9 Levigação de um pó em uma pedra de pomada.

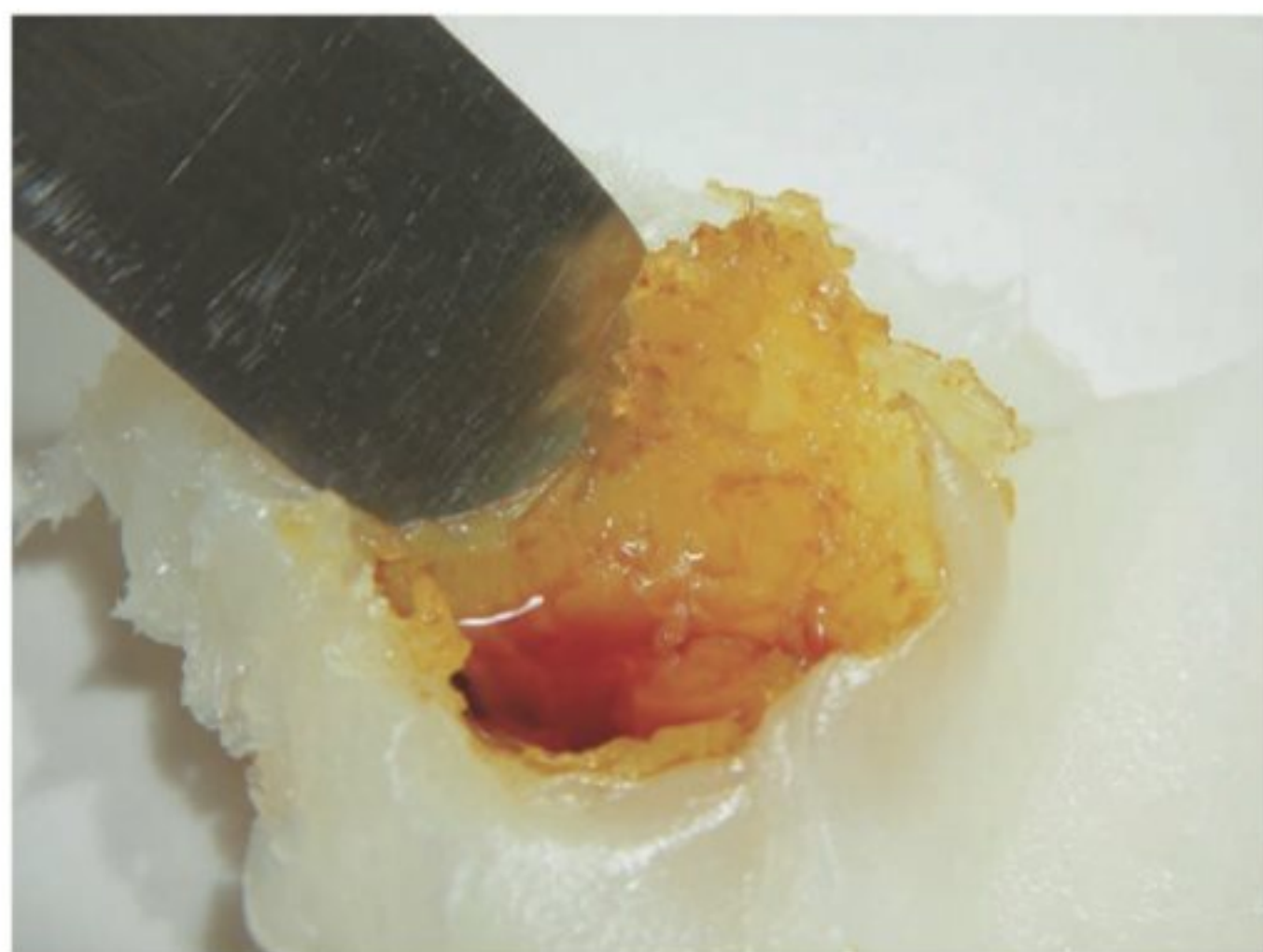


Figura 10 Usando a técnica do “furo” ou “depressão” para incorporar o coaltar no petrolato hidrofílico.

Parte I

Elaborando a Prescrição

Prescrições e Ordens de Medicação

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Introdução e definições

Emissões e recepções de prescrições

Prescrições para pacientes não hospitalizados

Prescrições para pacientes hospitalizados

Registros de prescrições de medicamentos manipulados

Práticas recomendadas para prevenir erros em prescrições

I.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES

- A.** O ponto de partida para apresentar a terapia medicamentosa para os pacientes é a prescrição de medicamentos, ou ordem de medicação.* Quando se faz necessário discutir ou recomendar elementos para a prescrição de medicamentos, identificando tanto o pessoal autorizado como os procedimentos seguros e eficazes para a manipulação das várias etapas da prescrição, é essencial ter algumas definições básicas.
- B.** As definições apresentadas nesta seção são extraídas do Model State Pharmacy Act do National Association of Boards of Pharmacy.** A National Association of Boards of Pharmacy (NABP) publica um Model State Pharmacy Act*** e modelos de regras para várias áreas da prática profissional. Os estados são incentivados a usá-los ao formularem suas leis para a prática farmacêutica, mas cada estado é livre para promulgar suas próprias leis e seus códigos administrativos que regulam as práticas de farmácia e medicina. Para aprender as definições específicas e os requisitos legais do estado onde você está exercendo sua atividade profissional, consulte o estatuto aplicável a ele. O The Model State Pharmacy Act e o Model Rules of the National Association Boards of Pharmacy são revistos e atualizados com frequência; a versão atual está disponível no site <http://www.nabp.net>, acessado em dezembro de 2007.
- C. Definições:** a linguagem para tais definições foi cuidadosamente escolhida pela NABP, a maioria das fornecidas aqui são citações diretas do Model Act 2007. (Note que a lei utiliza iniciais maiúsculas para todas as palavras ou termos que são dados nas definições.)

*N. de T. No Brasil, esta diferenciação não é comum, portanto, no restante do livro, o termo prescrição será utilizado para ambos os casos.

**N. de T. Modelo de Regras da National Association of Boards of Pharmacy (NABP): instituição norte-americana de autorregulamentação da profissão farmacêutica, mais ou menos equivalente, no Brasil, ao Conselho Federal de Farmácia (CFF).

***N. de T. Modelo de Legislação para a Farmácia.

1. A prática farmacêutica é definida na Seção 104 da NABP Model Act da seguinte maneira:

A “prática farmacêutica” significa interpretação, avaliação e implementação das prescrições médicas; dispensação das prescrições de medicamentos; participação na seleção de medicamentos e correlatos; administração de medicamentos; revisão do regime medicamentoso; prática de telefarmácia* para dentro e para fora do estado; investigação de medicamentos ou correlatos relacionados, aconselhamento ao paciente; prestação de serviços necessários para assistência farmacêutica em todas as áreas de auxílio ao paciente, incluindo a atenção básica e colaborativa; responsabilidade pela composição e pela rotulagem de medicamentos e dispositivos (exceto rotulagem realizada pelo fabricante de medicamentos ou distribuidor de medicamentos não prescritos e medicamentos e correlatos disponíveis comercialmente), responsabilidade pelo estoque adequado e seguro dos medicamentos e correlatos e manutenção dos registros necessários. (1)

2. Dispensação: “a interpretação, a avaliação e a implantação de uma prescrição de medicação, incluindo a preparação e a entrega de um medicamento ou dispositivo para um doente ou paciente em um recipiente adequado, devidamente rotulado para administração posterior ou uso pelo paciente”. (2)

3. Farmacêutico: “indivíduo licenciado pelo estado para exercer a prática da farmácia”. (3)

4. Técnico de farmácia: “pessoa capacitada em nível técnico que pode, sob a supervisão do farmacêutico, auxiliar na farmácia e executar funções como ajuda no processo de dispensação; tratamento dos pedidos de cobertura médica; armazenagem de medicamentos; atendimento, exceto revisão do regime medicamentoso; a resolução de conflitos clínicos; contato com o prescritor do medicamento para esclarecimento de modificações na terapia; aconselhamento de pacientes; validação do processo de dispensação; transferência de prescrição e recepção de novas prescrições” (4). É importante notar que nem todos os estados têm o registro de técnicos de farmácia, e os estados individuais diferem no que diz respeito ao âmbito das atividades permitidas a eles e do nível necessário de supervisão do farmacêutico. Portanto, é essencial consultar as leis estaduais e/ou regulamentos aplicáveis ao seu local de prática.

5. Técnico em farmácia certificado: pessoa que completou um programa de certificação aprovado pelo Ministério da Educação e que pode, sob a supervisão de um farmacêutico, realizar determinadas atividades envolvidas na prática farmacêutica, como receber novas prescrições e a transferência destas (*prescription transfer*) e manipular medicamentos, mas excluindo a revisão do regime medicamentoso, resolução de conflitos clínicos, contato com o prescritor do medicamento para esclarecimento ou modificação de terapia, aconselhamento de pacientes, validação do processo de dispensação” (5). Como no caso dos técnicos de farmácia, nem todos os estados têm registro de técnicos em farmácia com certificação, além disso, alguns estados que registram esse pessoal não fazem uma distinção legal, incluindo as atividades permitidas, entre técnicos de farmácia e técnicos em farmácia com certificação. Como os estados diferem no que diz respeito ao âmbito das atividades autorizadas para cada classe, para obter essa informação é essencial consultar as leis estaduais ou regulamentações aplicáveis.

6. Prescritor: “indivíduo licenciado, registrado e autorizado por jurisdição adequada para prescrever e administrar medicamentos no decurso da prática profissional” (4). Na maioria dos casos, a “jurisdição apropriada” é o estado, mas o governo federal exerce tal autoridade em instalações federais, como bases militares, clínicas e hospitais para veteranos de guerra. Tradicionalmente, os prescritores incluem médicos, osteopatas, dentistas e veterinários, mas também pode ser dada autorização para prescrever e administrar medicamentos a outros profissionais, como podólogos, médicos assistentes e enfermeiros. Para mais detalhes sobre o assunto, consulte as informações sobre a autorização para prescrição na Seção II deste capítulo.

7. Medicamentos de venda sob prescrição: “medicamento dispensado apenas sob apresentação de prescrição ou receita médica ou para utilização por profissionais, conforme legislação estadual ou federal (4). Os fabricantes ou distribuidores desses medicamentos devem incluir uma tarja no rótulo da embalagem contendo frases como: “Atenção: a lei federal proíbe a venda sem

*N. de T. No Brasil, foi publicada em 10 de setembro de 2008, a Resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 63 (de 9 de setembro de 2008), a qual dá nova redação ao artigo 34 da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Essa RDC, portanto, proíbe a comercialização (compra e venda) de medicamento controlado por qualquer meio de comunicação, por meio de sistema de reembolso e estão incluídas, por exemplo, vendas por meio de tele-entrega, vendas pela internet, ou qualquer outro meio possível de compra que não seja a presencial, em estabelecimento farmacêutico. Tal proibição é válida para todo o comércio no Brasil e para a aquisição no comércio exterior.

receita”, “Atenção: a lei federal restringe o uso deste medicamento para uso por, ou sob prescrição de um médico veterinário licenciado”, ou frase semelhante.*

8. **Prescrição/ordem de medicação:** “uma prescrição legítima de um medicamento ou correlato, fornecida por um profissional, incluindo aquela proveniente da Collaborative Pharmacy Practice, que é comunicada ao farmacêutico em uma farmácia licenciada” (4). Os termos “ordem de prescrição”, “prescrição” ou “receita” são usados de modo intercambiável por profissionais de saúde e pelo público. Os termos “Rx” e “script” são algumas vezes usados por farmacêuticos, técnicos e outros profissionais da área da saúde. Esses termos são usados principalmente para descrever ordens de medicação para pacientes ambulatoriais (também referidos como não hospitalizados ou *outpatients*), que obtêm seus medicamentos a partir de farmacêuticos. Os termos “ordem de medicação” e “prontuário médico” (*chart drug order*) são frequentemente usados nas prescrições de medicamentos de pessoas internadas em hospitais, casas de repouso e outras instituições de saúde. Esses pacientes são referidos como “hospitalizados” (*inpatients*).
9. **Ordem médica:** “é uma ordem legal de um médico que pode ou não incluir uma prescrição de medicamento”(6).
10. **Prontuário:** “é uma prescrição legal de um medicamento ou correlato escrita em um registro médico de um paciente hospitalizado ou residente em uma instituição de saúde por um profissional ou por seu representante designado” (7). O prontuário é considerado uma prescrição se apresentar os elementos usuais, como nome do paciente, data da prescrição, nome, dose e forma farmacêutica do medicamento, orientações de uso e nome e assinatura do prescritor.
11. **Manipulação:** é “a manipulação de substâncias para a obtenção de um medicamento (1) como o resultado de uma prescrição médica ou iniciativa advinda da relação entre médico/paciente/farmacêutico no âmbito da prática profissional, ou (2) com a finalidade de investigação, ensino ou análises químicas, e não para venda ou dispensação. A manipulação também inclui a preparação de medicamentos ou dispositivos na expectativa de receber pedidos de prescrição de padrões de prescrição regularmente observados” (7).
12. **Collaborative Pharmacy Practice Agreement:** é um acordo escrito e assinado entre um farmacêutico e um médico licenciado que permite ao farmacêutico iniciar ou alterar o regime medicamentoso de um paciente dentro das diretrizes de um protocolo acordado com a finalidade da administração do tratamento medicamentoso (7,8). O Collaborative Pharmacy é usado com frequência por farmacêuticos e médicos ou outros profissionais que cuidam de pacientes com quadros de doenças específicas, como diabetes, asma ou terapia medicamentosa intensa, como anticoagulantes.

II. EMISSÕES E RECEPÇÕES DE PRESCRIÇÕES

A. Autorização para prescrever

1. Conforme descrito anteriormente na definição de prescritor, leis estaduais regulamentam a licença para profissionais da saúde prescreverem e administrarem medicamentos naquele estado. Em instalações federais, como hospitais e clínicas militares de veteranos de guerra, o governo federal determina quem tem essa autoridade.
2. Médicos, osteopatas, podólogos, dentistas e veterinários têm sido os profissionais a receberem essa autorização, mas alguns estados norte-americanos hoje em dia permitem que optometristas, profissionais de enfermagem, paramédicos e/ou farmacêuticos prescrevam medicamentos. Nesses casos, podem ser aplicadas algumas restrições. Por exemplo, pode ser necessário que esses profissionais prestem exames especiais de certificação; existe a restrição de prescrever somente sob a supervisão de um médico habilitado ou, então, de acordo com um protocolo estabelecido, como aquele previsto em um Collaborative Pharmacy Practice Agreement.

*N. de T. No Brasil, é adotado o sistema de tarjas (vermelha, preta e amarela). Na vermelha, está impresso “venda sob prescrição médica” ou “venda sob prescrição médica – só pode ser vendido com retenção da receita”. Esses medicamentos têm contraindicações e podem causar efeitos colaterais graves. Os medicamentos em que na tarja vermelha está escrito “só pode ser vendido com retenção da receita” são os medicamentos controlados ou psicotrópicos e só devem ser vendidos com retenção de receituário especial de cor branca. Já os com tarja preta, que são de alto risco para o paciente e que exercem ação sedativa ou que ativam o sistema nervoso central, também fazem parte dos chamados controlados ou psicotrópicos. Na tarja está impresso “venda sob prescrição médica – o abuso deste medicamento pode causar dependência”, sendo vendidos apenas com receituário especial de cor azul. As receitas de tais medicamentos ficam retidas no estabelecimento distribuidor do medicamentos e são recolhidas periodicamente pelos serviços públicos de saúde. Já a tarja amarela consta na embalagem dos medicamentos genéricos e deve conter a inscrição “G” e “Medicamento genérico” escritos em azul. Os medicamentos sem tarja são de venda livre.

É função do farmacêutico manter-se informado a respeito das leis que regulam a autorização de prescrição.*

3. Em todos os casos, os profissionais devem restringir-se a prescrever apenas em sua área de prática e para um dado propósito médico legítimo (9). Por exemplo, os veterinários só podem prescrever para animais; dentistas estão limitados a prescrever medicamentos necessários aos pacientes para seus problemas dentários; e assim por diante.
4. Instituições de saúde, como hospitais ou casas de repouso, podem determinar quem pode prescrever na instituição.
5. Se permitido pela jurisdição adequada, os profissionais podem delegar a um determinado agente certas partes do ato médico de escrever ou transmitir a prescrição.

B. Transmitindo e recebendo prescrições

1. Os farmacêuticos são autorizados a receber as prescrições. Em alguns estados, técnicos de farmácia diplomados têm permissão para executar essa função, desde que haja um sistema que permita que o farmacêutico revise a prescrição à medida que é transmitida ao técnico (9).
2. Existem vários métodos permitidos para a transmissão de prescrições do médico para o farmacêutico:
 - a. Pedidos de prescrições **escritas** devem ser usados para todos os medicamentos legais, incluindo substâncias controladas – Listas II a V (9,10). Consulte o Capítulo 3 deste livro para informações adicionais sobre a regulamentação da prescrição de medicamentos para substâncias controladas.
 - b. Na maioria dos estados, pedidos por **via eletrônica** são aceitos para medicamentos legais e para substâncias controladas – Listas III a V. Em determinadas circunstâncias, esses métodos podem também ser usados para substâncias controladas – Lista II (9,10). Veja as leis estaduais e federais aplicáveis para a regulamentação sobre transmissão de prescrições via eletrônica na sua área de atuação.
 - c. Pedidos **verbais**, incluindo contato tanto presencial e como por telefone, são permitidos para os medicamentos legais e substâncias controlada – Listas III a V. Como no pedido eletrônico, sob determinadas circunstâncias precisas, pedidos verbais também podem ser utilizados para substâncias controladas – Lista II (9,10). Veja os estatutos estaduais, as leis federais e o Capítulo 3 deste livro para obter informações adicionais sobre esses regulamentos de substâncias controladas.
 - (1) Pedidos verbais deveriam ser escritos logo após o recebimento. Com o aumento da utilização de sistemas eletrônicos, tal regra tem sido estendida; NABP Model Rules for the Practice of Pharmacy agora designa que os pedidos transmitidos por meio verbal ou por via eletrônica sejam imediatamente transcritos **para um formulário** [grifo nosso] pelo farmacêutico ou técnico de farmácia diplomado devendo ser mantidos pelo tempo exigido pelas leis ou regras (9).
 - (2) Como os pedidos verbais são facilmente mal interpretados, eles são uma fonte de erros de medicação. Por essa razão, práticas padrões atuais desencorajam os pedidos verbais, exceto em situações de urgência (11,12). Normas recentes sugerem que a pessoa ao recebê-lo **registre e releia** [grifo nosso] o pedido por completo (11-13).
 - d. Ambas as prescrições escrita e verbal têm sido uma fonte de erros de medicação. Por esse motivo, várias organizações de assistência de saúde têm trabalhado para estabelecer para essa área de prática normas que irão minimizar os erros e garantir maior segurança para os pacientes. Tais normas e recomendações são discutidas na Seção VI deste capítulo.

III.

PRESCRIÇÕES PARA PACIENTES NÃO HOSPITALIZADOS

- A. Além de regulamentar quais são os profissionais autorizados a prescrever, o governo norte-americano estabelece, detalhadamente, quais informações são exigidas nas prescrições e o que deve ser guardado nos registros administrativos da dispensação.

*N. de T. O direito de prescrever, no Brasil, é regulamentado por leis federais. As profissões de terapeuta osteopata, podólogo, paramédico e optometrista não são regulamentadas. Os farmacêuticos não têm o direito de prescrever. Para cumprir as exigências legais específicas, deve-se consultar: (1) Decreto nº 20.931, de 11 de janeiro de 1932, que regula e fiscaliza o exercício da medicina, da odontologia, da medicina veterinária e das profissões de farmacêutico, parteiro e enfermeiro no Brasil; (2) Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de fármacos, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos; (3) Decreto nº 74.170, de 10 de junho de 1974, que regulamenta a Lei nº 5.991, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de fármacos, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos; (4) Portaria SVS nº 344, de 12 de maio de 1998, que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial; (5) RDC nº 33 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (Anvisa/MS), de 19 de abril de 2000, que aprova o regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos e de seus anexos, além de várias legislações específicas de cada estado brasileiro.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE, 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
R # 123456	
NOME: <i>John Doe</i>	DATA <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Rua, N. Main, 123</i>	
R	RUGBY LABS
J.Thompson 00/00/00	
<i>Amoxicilina cápsulas 250 mg # 30</i>	
<i>Posologia: 1 cápsula 3 vezes ao dia por 10 dias.</i>	
REUTILIZAÇÃO Nº 12345	Dr. <i>Linus Ashman</i>
DEA Nº	

Figura 1.1 Prescrição de um medicamento genérico.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE, 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
R # 123457	
NOME: <i>Jane Doe</i>	DATA <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Rua, N. Main, 123</i>	
R	
J.Thompson 00/00/00	
<i>Tilenol com codeína. Comprimidos Nº 3 # 30</i>	
<i>Posologia: 1 comprimido a cada 4 ou 6 horas se necessário na ocorrência de dor grave</i>	
REUTILIZAÇÃO Nº 12345	Dr. <i>Lysander Coupe</i>
NOTA: sem notação com o C™ vermelho	DEA Nº <i>AC 3936199</i>
MANTIDO ELETRONICAMENTE	

Figura 1.2 Prescrição para medicamento de marca contendo substância controlada.

B. Informações necessárias na prescrição

1. As informações dadas nesta seção referem-se às exigências legais recomendadas para prescrição de medicamentos e provêm da seção do Model State Pharmacy Act da NABP, intitulada Model Rules for the Practice of Pharmacy (9). Os elementos recomendados pela NABP são definidos a seguir e estão ilustrados nas Figuras 1.1 e 1.2 e no Material complementar *on-line* deste livro*. Para conhecer as exigências legais específicas do estado onde você está atuando, consulte as leis estaduais aplicáveis. Pelos exemplos apresentados nas Figuras 1.1 e 1.2, a informação impressa em cinza simula os itens que são normalmente escritos na prescrição pelo prescritor. Os elementos impressos em preto simulam o que foi adicionado pelo farmacêutico no momento da dispensação e são descritos na Seção D.
 - a. Nome completo e endereço do paciente.
Nota: se o paciente é um animal, considera-se o nome completo como o nome do animal, a espécie e o proprietário.
 - b. Data de emissão.
 - c. Nome e endereço do médico.
 - d. Nome, identidade, concentração, forma farmacêutica e quantidade do medicamento prescrito.
 - e. Instruções de uso.
 - f. Autorização para a reutilização da prescrição, se houver.

*Disponível, em inglês, em www.thepoint.lm.com/ThompsonPharmacy3E. Para acessar o Material complementar *on-line*, use o código presente na parte interna da capa deste exemplar.

Nota: embora a informação de reutilizações não seja exigida pela lei norte-americana, este é um item que com frequência inclui restrições. Para uma interpretação correta da informação a respeito de reutilizações ou da falta destas, deve-se verificar as leis estaduais do local de emissão da prescrição. As interpretações mais comuns são:

- (1) Para os medicamentos disponíveis apenas sob prescrição, a ausência de informação a respeito da reutilização quase sempre significa a não autorização.
- (2) O número de reutilizações permitidas para as prescrições de substâncias controladas está especificado tanto na lei estadual como na federal norte-americana. A informação a respeito desse tópico pode ser encontrada no Capítulo 3, Substâncias controladas.
- (3) A designação de reutilização “se necessário” (em inglês, *prn*) em prescrições de medicamentos que não são controlados limita a autorização de reutilização por um ano, ou outro período de tempo especificado, a partir da data de emissão.

g. Assinatura do médico (prescrições escritas).

h. Para substâncias controladas, aplicam-se as seguintes exigências adicionais:*

(1) Número de registro do médico na Drug Enforcement Administration (DEA)**

(2) **A assinatura do médico é necessária** em todas as prescrições de medicamentos da **Lista II*****; contudo, a grande maioria dos estados norte-americanos permite prescrições verbais ou por via eletrônica, incluindo telefone para medicamentos dessa lista, em situações de emergência, desde que um documento escrito e assinado seja recebido dentro de um período de tempo especificado, geralmente sete dias. Outras restrições federais sobre receitas oral e eletrônica de medicamentos da Lista II são abordados com mais detalhes no Capítulo 3. Uma vez que a lei mais exigente (federal ou estadual) sempre prevalece, deve-se verificar os estatutos aplicados na prática profissional.

2. Falta de informações

- a. Se o médico esquece de incluir na prescrição um elemento exigido, como o endereço do paciente, o farmacêutico deve, então, obter a informação nos registros da farmácia ou perguntando ao paciente, ao médico ou ao representante deste ou do paciente.
- b. A omissão de alguns itens, por parte do médico, como a data de emissão, na prescrição para uma substância controlada, pode resultar na anulação dessa prescrição.

3. Substituição marca-genérico

- a. Todos os estados e o Distrito de Colúmbia têm leis que permitem ou exigem que os farmacêuticos substituam os produtos de marca por genéricos de menor preço****, a menos que o médico proíba (14). As leis estaduais que regem essa prática são frequentemente encontradas no documento de prescrição. Por exemplo, pode haver prescrições nas quais o médico indica “É necessário o medicamento de marca”, “Não substituir”, “Dispensar como escrito” “Pode usar genérico” ou “Substituição permitida” (para alguns exemplos de formatos, consulte os exemplos de prescrição no Material complementar *on-line* deste livro.)
- b. Regulamentos de substituição de genéricos são complexos e variam muito de estado para estado. Ademais, alguns programas privados e governamentais de seguro de saúde têm políticas relacionadas ao uso de produtos genéricos, e os pacientes e os médicos podem ser obrigados a concordar com essas políticas como condição para participar no programa. É importante ter conhecimento sobre as leis, os regulamentos e as políticas para a substituição por genéricos.

C. Atividades essenciais antes de preparar a prescrição

1. Quando o paciente ou responsável entregar a prescrição para o farmacêutico (ou, se permitido, para o técnico de farmácia diplomado), este deve solicitar informações necessárias na preparação da prescrição e do rótulo. Por exemplo, se o paciente tiver alguma alergia a medicamentos; se ele quiser um produto genérico em substituição ao medicamento de marca prescrito, se o paciente ou responsável puder abrir os lacres de segurança, se o paciente puder engolir os comprimidos ou cápsulas prescritos, se o paciente ou responsável puder ler os rótulos em inglês, etc. Essas informações devem ser anotadas no fim da prescrição e podem ser adicionadas ao

*N. de T. No Brasil, para cumprir as exigências legais específicas, deve-se consultar: (1) Decreto nº 74.170, de 10 de junho de 1974, que regulamenta a Lei nº 5.991, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de fármacos, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos (Artigo 35); (2) Portaria nº 344 da Anvisa/MS, de 12 de maio de 1998, que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

**N. de T. Instituição do governo norte-americano responsável pelo controle de entorpecentes e psicotrópicos, bem como de outros tipos de substâncias controladas.

***N. de T. Do inglês *Schedule II*. Consiste em uma das categorias de substâncias controladas (entorpecentes, psicotrópicos, etc.) da legislação norte-americana. É semelhante, no Brasil, às listas de substâncias incluídas na Portaria SVS nº 344, de 12 de maio de 1998.

****N. de T. No Brasil, a Resolução CFF nº 349/2000 estabelece a competência do farmacêutico em realizar a troca ou substituição genérica de medicamentos.



registro de medicação do paciente. Mais informações sobre essa parte do processo de consulta do paciente podem ser encontradas no Capítulo 6.

2. Antes de finalizar a prescrição, o farmacêutico deve rever também a prescrição quanto à adequação do medicamento, a dosagem e o regime de doses. O perfil de medicação para o paciente deve ser verificado para questões como alergia a medicamentos, duplicação terapêutica, interações medicamentosas e interações medicamento-doença. Um exemplo de um registro do perfil de medicamentos e o uso desse tipo de registro estão presentes no Material complementar *on-line* deste livro, sendo também discutido no Capítulo 5.

D. Registros de dispensação

1. No momento da dispensação, o farmacêutico deve fazer um registro.
2. A NABP Model Rules recomenda que tais informações sejam mantidas pelas farmácias por um período de cinco anos (15), e algumas outras autoridades sugerem que devem ser mantidas pelo menos durante o tempo estabelecido nos estatutos estaduais e federais. Esse período varia de acordo com o tipo de delito alegado, com dois anos a contar da data de prejuízo para negligência civil e até cinco ou seis anos para o crime de ofensas (16).
3. Recomenda-se que, como a prescrição é considerada um documento legal, as informações contidas nela devem ser escritas a caneta ou digitadas. O requerimento do uso da caneta é especificado na lei apenas para as exigências legais na prescrição de substâncias controladas (Lista II), mas o seu uso é uma prática prudente para todas as informações registradas na prescrição.
4. Os elementos listados a seguir e escritos em preto nas Figuras 1.1 e 1.2 são os itens recomendados ou exigidos para inclusão no registro da dispensação (15). Hoje em dia, alguns desses itens são guardados pelas farmácias em seus sistemas de computação, não sendo mais registrados de modo direto no documento de prescrição. Alguns computadores imprimem um adesivo que tem as informações necessárias, e isso pode ser anexado na frente ou no verso do documento de prescrição.
 - a. Quantidade dispensada original e de todas as reutilizações, quando diferente do prescrito.
 - b. Identificação do farmacêutico que realizou a dispensação.
 - c. Data da dispensação.
 - d. Identificação para recuperação, por exemplo, número de série da prescrição.
 - e. Nome comercial ou do laboratório fabricante do medicamento, no caso de um genérico.
Nota: na Figura 1.1, o médico prescreveu amoxicilina. No momento da dispensação, o farmacêutico especifica a marca vendida, Amoxil[®], ou o laboratório do produto dispensado, Rugby Labs, no exemplo.
 - f. Registro de todas as reutilizações.
 - g. Para substâncias controladas, aplicam-se regras adicionais, as quais permitem a identificação e o resgate das prescrições de substâncias controladas. Essas exigências fazem parte da lei federal norte-americana de substâncias controladas de 1970, que é descrita com mais detalhes no Capítulo 3, Substâncias Controladas.
5. Informações adicionais são mantidas por algumas farmácias diretamente na prescrição ou em seu computador. Exemplos incluem números de lote e datas de vencimento dos produtos dispensados. Essas informações são úteis para entrar em contato com pacientes que fazem uso de medicamentos retirados do mercado pelos fabricantes e pela Food and Drug Administration (FDA).

IV.

PRESCRIÇÕES PARA PACIENTES HOSPITALIZADOS



- A. Tais prescrições são usadas para solicitar medicamentos para pessoas internadas em hospitais, maternidades ou outras instituições. Nesse caso, em vez de usar prescrição individual, esses pedidos são introduzidos no prontuário médico do paciente juntamente com todos os outros pedidos feitos em cuidados de enfermagem, exames laboratoriais, raios X, e assim por diante. Alguns exemplos de prescrições para pacientes internados são apresentados na Figura 1.3 e no Material complementar *on-line* deste livro.
- B. Embora não haja exigências legais quanto às informações a serem incluídas nas prescrições de pacientes internados, existem recomendações de boas práticas. Algumas instituições norte-americanas têm exigências escritas em seus manuais de normas e procedimentos.
- C. Os itens listados aqui são os recomendados para os pedidos de medicamentos no ASHP Technical Assistance Bulletin on Hospital Drug Distribution and Control, que é publicado pela American Society of Health-System Pharmacy (ASHP) (17). (Disponível no *site* da ASHP, <http://www.ashp.org/>. Acessado em dezembro de 2007.)
 1. Nome do paciente.
 2. Localização do paciente (número do quarto e da cama).
 3. Data e hora da prescrição.

CENTRO MÉDICO HOSPITALAR TRITURADOR, CEP 53706		
PRESCRIÇÃO		
NOME DO PACIENTE: <i>David John</i>		
NÚMERO DO PRONTUÁRIO: <i>120579</i>	NÚMERO DO QUARTO: <i>430</i>	
PESO: <i>56,82 kg</i>	ALTURA: <i>1,75 m</i>	
IDADE: <i>62</i>		
MÉDICO: <i>R. Farrell</i>		
DATA	HORA	PRESCRIÇÃO
<i>00/00/00</i>	<i>13:00</i>	<i>10.000 unidades de heparina sódica em 250 mL sol. salina</i> <i>Aplicar IV por 4h</i> <i>Dr. R. Farrell</i>
		<i>J. Thompson 0/00/00</i>
<i>00/00/00</i>	<i>16:00</i>	<i>Penicilina G K injeção IM. Adm. 200.000 UI, imediatamente</i> <i>então, 100.000 unidades a cada 4h</i> <i>Dr. R. Farrell</i>
		<i>J. Thompson 0/00/00</i>
<i>00/00/00</i>	<i>14:00</i>	<i>Sulfato de morfina 10 mg e sulfato de atropina</i> <i>0,4 mg Adm. IM</i> <i>Aguardando cirurgia às 8 horas em 00/00/00</i> <i>Dr. R. Farrell</i>
		<i>J. Thompson 0/00/00</i>

Figura 1.3 Prescrição para paciente internado.

4. Nome (genérico) da medicação.
5. Dose com quantidade expressa (quando possível, no sistema métrico).
6. Via de administração.
7. Frequência de administração.
8. Assinatura do prescritor para prescrições escritas; para as verbais, a prescrição deve ser transcrita pelo farmacêutico ou enfermeiro e imediatamente assinada pelo médico prescritor no prazo de 48 horas ou, se possível, 24 horas.
- D. Outros itens recomendados para a prescrição incluem número de identificação do paciente (algumas vezes chamado de histórico do paciente), data e hora e as iniciais da pessoa que transcreveu a prescrição para os registros das farmácias ou enfermarias que são usadas para fornecer e administrar a medicação ao paciente.

V.

REGISTROS DE PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

- A. Registros de manipulação são dispositivos de controle de qualidade essenciais para esse tipo especial de prescrição. Essas informações tornam mais fácil para o farmacêutico que estiver preparando novamente um medicamento já prescrito a elaboração de um produto idêntico. Também permite a ele fazer alterações apropriadas na formulação, com base na resposta do paciente a respeito da aceitação do medicamento.
- B. Registros de medicamentos manipulados
 1. Tradicionalmente, em especial quando a manipulação é feita com pouca frequência, as informações do farmacêutico sobre os componentes, as quantidades e os procedimentos da manipulação devem ser registrados diretamente na prescrição.
 2. As normas atuais recomendam registrar a informação na frente ou no verso da prescrição ou em uma outra ficha de formulação ou de controle, que deverá conter uma referência cruzada com o documento original de prescrição ou o registro eletrônico de dispensação. Recomen-

Tabela 1.1 Abreviações médicas e símbolos potencialmente perigosos e propensos a erro

Abreviações/símbolos	Significado pretendido	Possível má interpretação	Substituir por
@	Para	Lido como número dois	Para
> e <	Maior que e menor que	Confundido um pelo outro	"maior que" e "menor que"
µg	Micrograma	Lido como mg (miligrama)	"mcg" ou "micrograma"
/	Por; dividido por (em uma fração)	Lido como número um; em uma fração (4/5), interpretado de forma errônea como vírgula decimal (4,5)	"por" (para frações escrever "quatro quintos" ou o decimal equivalente [0,8])
&	E	Lido como número 2 ou 4	"e"
+	Mais, e	Lido como número quatro	"mais" ou "e"
°	Hora	Lido como número zero	"hora"
×5d	Tempo ou por cinco dias	Lido como tempo ou para cinco doses	"por cinco dias"
Abreviações para nomes de medicamentos	Vários	Confundido com outro medicamento com nome similar	Escrever o nome do medicamento
Símbolos apotecários	Vários	Confusão sobre o significado, por exemplo, mínimo entendido como mL, dracma como número três	Usar unidades métricas
AU, AS, AD	Ambos os ouvidos, ouvido esquerdo, ouvido direito	Lido como OU (ambos os olhos) OS (olho esquerdo) OD (olho direito)	"ambos os ouvidos", "ouvido esquerdo", "ouvido direito"
cc	Centímetro cúbico	Lido como "u" (unidade)	"mL"
D/C	Descontinuar ou descartar	Confundido um com o outro	"descontinuar" ou "descartar"
HS ou hs	Ao deitar ou metade da concentração	Confundido um com o outro	"ao deitar" ou "meia dose". Para deitar, especificar "para uma dose" ou "noturno"
IU*	Unidade internacional	Lido como IV ou número 10	"Unidade internacional"
MS, MSO ₄ ou MgSO ₄ *	Sulfato de magnésio ou sulfato de morfina	Confundido um com o outro	"Sulfato de magnésio" ou "sulfato de morfina"
Vírgula decimal (,5 mg)*	0,5 mg	A vírgula decimal não é vista, causando um aumento de dose em 10 vezes	Escrever 0,5 mg ou 500 mcg
Números acima de 1.000 sem separação (p. ex., 10000, 1000000)	10.000, 1.000.000	Lido o número de zeros com um erro de 10 vezes na quantidade	Usar pontos e números para os valores acima de 1.000
Omissão de espaços entre o nome do fármaco, dose e unidade (p. ex., propranolol 20mg ou propranolol 20mg)	Propranolol 20 mg	Lido como propranolol 120 mg ou propranolol 200 mg (último "l" do nome do fármaco lido como 1; "m" de mg lido como zero)	Usar espaço adequado entre o nome do fármaco, dose e unidade de medida
OU, OS, OD	Ambos os olhos, olho esquerdo, olho direito	Interpretado como AU (ambos os ouvidos), AS (ouvido esquerdo), AD (ouvido direito)	"ambos os olhos", "olho esquerdo", "olho direito"
qhs	Noturno (ao deitar)	Lido como qhr (a cada hora)	"noturno (ao deitar)"
Q.D., QD, q.d. ou qd*	Diariamente	Lido como qid (quatro vezes ao dia) ou qod (dia sim dia não)	"diariamente"
Q.O.D., QOD, q.o.d. ou qod*	Dia sim dia não	Lido como qid (quatro vezes ao dia) ou qd (diariamente)	"dia sim dia não" ou "dias alternados"
SC, SQ ou sub q	Subcutâneo	Interpretado como sublingual; "q" interpretado como "cada"	"subcutâneo" ou "subcutaneamente"
SID (prática veterinária)	Uma vez ao dia	Lido como 5ID (5 vezes ao dia)	"diariamente"
TIW	Três vezes por semana	Interpretado como três vezes ao dia ou duas vezes por semana	"Três vezes por semana"
Vírgula decimal seguida de zero (5,0 mg)*	5 mg	Vírgula decimal não é vista, ocorrendo uma dosagem 10 vezes maior	5 mg
U ou u*	Unidade	Lido como zero, ocasionando aumento da dose em 10 vezes	"Unidade"



* Na JCAHO, não utilizar a lista.

Fonte: Documentos publicados por USP, NCC MERP, JCAHO, FDA e ISMP.²²⁻²⁸

dações para os registros da manipulação podem ser encontradas em (a) Good Compounding Practices Applicable to State Licensed Pharmacies, que faz parte do Model State Pharmacy Act of the National Association of Boards of Pharmacy (18); (b) ASHP Technical Assistance Bulletin on Compounding Nonsterile Products in Pharmacies (disponível no *site* da ASHP, <http://www.ashp.org/> em Practice and Policy Resources, acessado em dezembro de 2007); e (c) Capítulos da USP (795) Pharmaceutical Compounding–Nonsterile Preparations; (797) Pharmaceutical Compounding–Sterile Preparations; (1.075) Good Compounding Practices e (1.163), Quality Assurance in Pharmaceutical Compounding. Este tópico é discutido em detalhes no Capítulo 12 deste livro, e vários exemplos de prescrições com registros de manipulação que cumprem essas recomendações são dadas nos capítulos sobre formas farmacêuticas.

3. Como alguns estados podem ter requisitos específicos para registros de medicamentos manipulados, consultar as leis do estado ou os regulamentos aplicáveis para o estado em que você atua.

VI.

PRÁTICAS RECOMENDADAS PARA PREVENIR ERROS EM PRESCRIÇÕES

- A. Erros de medicação têm sido, há muito tempo, reconhecidos como um grave problema para a segurança e a eficácia medicamentosa. Embora o problema tenha sido trazido para o cenário nacional norte-americano em 1999 com o relatório do Institute of Medicine, *To Err Is Human*; organizações como o Institute for Safe Medication Practices (ISMP) e United States Pharmacopeia (USP) têm tomado iniciativas para aprender e reduzir os erros de medicação (19,20). Progresso na redução dos erros de medicação é essencial para assegurar os cinco direitos básicos do paciente ao receber uma terapia medicamentosa: o medicamento correto, na dose certa, pela via de administração correta, ao paciente certo e na hora certa.
- B. **Medication Errors Reporting (MER) Program e National Coordinating Council for Medication Error (NCC MERP).** Em 1991, a USP e ISMP fundaram o Medication Errors Reporting Program (MER) para acompanhar e compreender as causas dos erros de medicação. Então, em 1995, reconhecendo que os erros de medicação eram problemas sérios e interdisciplinares, USP e ISMP, juntamente com 13 organizações nacionais de saúde, fundaram o National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP), um grupo público/privado de organizações nacionais com a finalidade de usar uma abordagem colaborativa e interdisciplinar para a redução de erros de medicação na prestação dos cuidados de saúde (21). O Conselho (expandido para 23 organizações em 2007) mantém o *site* <http://www.nccmerp.org> com as mais recentes recomendações que esse grupo interdisciplinar tem desenvolvido. O NCC MERP tem três objetivos principais: a compreensão, a comunicação e a prevenção de erros de medicação (21).
- C. **Recomendações para melhorar prescrições escritas.** Um projeto do NCC MERP tem desenvolvido recomendações para promover prescrições escritas de forma segura. Originalmente escrito em 1996 e revisado em 2005, ele encontra-se resumido aqui (22). (As atualizações são publicadas no *site* da NCC MERP.)
 1. **Todas as prescrições devem ser legíveis, e as verbais devem ser evitadas.** Na revisão dos relatórios do programa de notificação de erros na medicação do Programa USP MER, foi detectado que a escrita à mão ilegível nas prescrições é a causa mais reconhecida de erro na medicação. Ordens verbais são consideradas tão problemáticas que o NCC MERP publicou um conjunto adicional de recomendações específicas sobre esse assunto (ver Seção D, adiante). Devido à dificuldade inerente de se ler uma escrita manual individual e de erros de comunicação com prescrições verbais, o conselho estimula o desenvolvimento de sistemas informatizados diretos de prescrição.
 2. **Os prescritores devem evitar o uso de abreviaturas.** Tanto para nome de medicamentos como para indicações de uso em latim. As abreviaturas que o NCC MERP constatou como sendo perigosas estão incluídas na lista de abreviaturas potencialmente perigosas e abreviações propensas a erro fornecida na Tabela 1.1. Informações adicionais sobre este tópico são fornecidas na Seção E sobre abreviações médicas.
 3. **Todas as prescrições devem ser escritas usando-se o sistema métrico.** Com exceção das terapias que usam unidades-padrão, como insulina e algumas vitaminas e antimicrobianos. Os sistemas *apothecary* e *avoirdupois* foram considerados como arcaicos, pois seus símbolos podem ser facilmente mal interpretados. Além disso, esses sistemas mais antigos, com frequência, exigem conversões e cálculos que oferecem um potencial adicional e desnecessário de erro.
 4. **Os prescritores devem indicar a idade e, quando apropriado, o peso do paciente na prescrição.** Essa informação, especialmente para pacientes pediátricos e geriátricos, pode ajudar o farmacêutico, o enfermeiro ou outro profissional de saúde a verificar com exatidão o medicamento e a dose.

5. **As prescrições devem incluir o nome do medicamento, o peso ou a concentração e a forma farmacêutica.** O farmacêutico deve verificar com o prescritor se falta alguma informação ou se esta é questionável.
 6. **Um zero sempre deve preceder a vírgula decimal em quantidades menores que um, e nunca deve ser usado um zero final depois da vírgula decimal.** Ao escrever uma fração decimal de número menor que um, deve-se sempre preceder a vírgula decimal com um zero, isto é, escreve-se 0,25 mg e não ,25 mg. Nesse caso, se a vírgula decimal não é vista, podem ser administrados 25 mg em vez dos 0,25 mg desejáveis. No caso do zero à direita, escreva 250 mg, e não 250,0 mg, porque se, novamente, a vírgula da casa decimal não for vista, um erro de dosagem 10 vezes maior iria ocorrer.
 7. **As prescrições devem incluir, sempre que possível, uma indicação do propósito da medicação.** Isso permite ao provedor da medicação uma possibilidade útil de verificar a exatidão da dose e do fármaco. O conselho reconhece que podem existir circunstâncias nas quais, por razões de confidencialidade, se justifica a omissão de tal informação. No entanto, se esta não estiver indicada na prescrição, o farmacêutico deve sempre perguntar de maneira discreta ao paciente a respeito do propósito da medicação. Essa é uma medida de segurança importante, especialmente para medicamentos que têm nomes ou sonoridade parecidos.
 8. **Os prescritores não devem usar instruções imprecisas como “uso conforme indicado” ou “se necessário”.** Mesmo quando o paciente recebeu instruções verbais mais exatas, estas podem ser esquecidas ou mal interpretadas. Quando as ordens escritas são vagas, o farmacêutico deve verificar com o prescritor (22).
- D. Recomendações para prescrições verbais.** Como discutido anteriormente neste capítulo, prescrições verbais podem ser mal interpretadas com facilidade e têm sido uma fonte de erros de medicação. Eliminar confusões desse tipo é um dos objetivos do National Patient Safety estabelecido pela Joint Communication on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO ou The Joint Commission). National Patient Safety Goals têm sido publicados anualmente desde 2003 e estão disponíveis no *site* da The Joint Commission. O NCC MERP também desenvolveu um documento abordando esta questão, “Recommendations to Reduce Medication Errors Associated with Verbal Medication Orders and Prescriptions” (12). A seguir, é apresentado um breve resumo das recomendações; para uma revisão completa do tema, visite o *site* do NCC MERP.
1. Prescrições verbais devem ser usadas apenas em situações de urgência, quando as escritas ou eletrônicas não são viáveis.
 2. As organizações de saúde, incluindo farmácias e consultórios médicos, devem analisar o uso de prescrições verbais e desenvolver políticas para o seu uso seguro e adequado.
 3. As organizações de saúde devem promover um ambiente no qual seja aceitável para os farmacêuticos e os enfermeiros questionarem o prescritor sobre as prescrições verbais esclarecendo e resolvendo quaisquer dúvidas antes que a medicação seja dada para o paciente.
 4. Como os agentes antineoplásicos têm margens de segurança estreitas, prescrições verbais nunca devem ser permitidas para esses fármacos.
 5. Todos os elementos necessários habituais de uma prescrição escrita devem ser fornecidos na prescrição verbal.
 6. Quando possível, a pessoa que recebe a prescrição deve anotá-la e, em seguida, reler para o prescritor. Tal recomendação reflete as iniciativas do JCAHO 2007 Patient Safety Goals (13). Além disso, o NCC MERP recomenda o seguinte:
 - a. O nome do medicamento deve ser verificado pela grafia, fornecendo o nome de marca e o genérico ou a indicação de uso.
 - b. Se houver qualquer possibilidade de mal entendido, os números de doses devem ser verificados (p. ex., dizer “30 miligramas, ou seja, três, zero miligramas”, para distinguir esse número de 13 miligramas).
 - c. Abreviaturas não devem ser utilizadas (p. ex., dizer “um comprimido quatro vezes por dia”, e não “um comprimido qid”).
 7. A prescrição deve ser imediatamente anotada no prontuário do paciente ou no formulário de prescrição, sendo, em seguida, assinada ou rubricada pela pessoa que recebeu a prescrição.
 8. Para prescrições de pacientes internados, a prescrição verbal deve ser revista e assinada pelo médico prescritor o mais rápido possível (12). [A ASHP recomenda que isso seja feito em 48 horas ou, se possível, em 24 horas (17).]
- E. Abreviaturas e símbolos médicos.**
1. Como pode ser visto nas Figuras 1.1 a 1.3 e nos vários exemplos neste livro e no Material complementar *on-line* deste livro, muitas abreviaturas e símbolos são usados na redação de prescrições.



2. O Apêndice A oferece uma breve lista de algumas abreviaturas normalmente usadas e uma lista maior no Material complementar *on-line* deste livro. Para uma lista mais completa, deve-se consultar um dos livros de abreviaturas médicas publicados, tal como Medical Abbreviations: 24.000 Conveniences at the Expense of Communications and Safety, do Dr. Neil M. Davis* ou um dos *sites* da internet disponíveis gratuitamente, tal como Global RPh Inc (<http://www.globalrph.com/abbrev.htm>, acessado em dezembro de 2007). Uma pesquisa na internet usando as palavras “Medical Abbreviations” fornecerá inúmeras outras fontes atuais.
 3. O uso dessa espécie de taquigrafia, embora poupe tempo para quem escreve, tem sido criticado devido à possibilidade de confusão ou interpretação equivocada com os consequentes erros na medicação de pacientes. Várias organizações de cuidados em saúde, tais como o NCC MERP, JCAHO, ISMP, USP e FDA, monitoraram essa fonte de erros de medicação e desencorajam o uso de abreviações. Cada uma dessas organizações tem publicado (em seu *site* da internet) listas de abreviaturas consideradas potencialmente perigosas ou propensas a erros.
 4. The Joint Commission tem publicado e afixado no seu *site* da internet uma lista de abreviaturas **proibidas**; instituições credenciadas devem esforçar-se para eliminar a utilização dessas abreviaturas nas suas instalações. The Joint Commission também requer instalações para formular e publicar uma lista de abreviaturas, siglas, símbolos e designação de dose que não são usadas na organização (11,13,23).
 5. Uma lista de abreviaturas perigosas é dada na Tabela 1.1. Listas mais completas podem ser encontradas nos *sites* do NCC MERP (22), JCAHO (23), ISMP (24,25), USP (26), e FDA (25,27,28). O Material complementar *on-line* deste livro apresenta algumas atividades práticas com prescrição que contêm abreviações potencialmente perigosas.
- F. Fármacos com nomes ou sonoridade parecidos.** Produtos farmacêuticos que têm nomes que parecem ou soam iguais são reconhecidos como fontes potenciais de erros de medicação.
1. Confusão sobre os medicamentos com nomes similares, escritos ou falados, responde por uma quantidade significativa (15–25%) de todos os relatos ao USP MER Program** (12,29,30).
 2. Embora a FDA e os fabricantes farmacêuticos façam um esforço conjunto para evitar e eliminar esse problema por meio da seleção cuidadosa tanto do nome da marca quanto do nome genérico dos medicamentos, os problemas ainda existem. Em um esforço para fornecer diferenciação mais visual dos nomes estabelecidos em particular para fármacos com nomes semelhantes, a FDA pediu aos fabricantes desses fármacos que usassem letras maiúsculas em seus rótulos. Um exemplo seria vinBLASTine e vinCRISTina (31).
 3. Listas de pares de fármacos com nomes similares estão disponíveis. Isso é útil para familiarizar os prescritores, farmacêuticos e técnicos de farmácia com aqueles nomes que causam confusão, de maneira que sejam adotados cuidados especiais na sua utilização.
 - a. A USP publica periodicamente uma lista atual dos nomes de medicamentos que têm causado confusão, como reportado no MER Program (29,30,32). Uma cópia da lista mais atual pode ser impressa no *site* da USP, acessando USP Quality Review, que são arquivados em boletins de Segurança do paciente e notícias.
 - b. O jornal Hospital Pharmacy também publica periodicamente quadros sobre medicamentos que parecem ou soam iguais. Eles podem ser comparados no seu *site* <http://www.fact-andcomparisons.com/Products>, acessado em maio de 2007.
 - c. Listas semelhantes são publicadas e disponíveis no *site* do The Joint Commission e ISMP. O Material complementar *on-line* deste livro apresenta algumas atividades práticas com prescrições que contêm alguns medicamentos com nomes e sonoridade parecidos.
 4. A confusão com nomes de medicamentos que parecem iguais ou soam de maneira similar é acentuada pelos seguintes fatores (32):
 - a. Escrita manual ilegível nas prescrições.
 - b. Conhecimento insuficiente de produtos ou nomes de medicamentos, em especial aqueles disponíveis há pouco tempo, com os quais farmacêuticos, enfermeiros ou técnicos ainda não estão familiarizados.
 - c. Embalagens, rótulos ou concentrações similares dos produtos.

*N. de T. Nos Estados Unidos, é comum o uso de abreviaturas em latim para certos tipos de procedimentos muito usados, tais como “bid” (duas vezes ao dia), “tid” (três vezes ao dia), “qid” (quatro vezes ao dia), “prn” (se necessário), etc. No Brasil, não se costuma usar esse tipo de abreviatura. As instruções na prescrição devem ser escritas em vernáculo e por extenso. Uma lista dessas abreviaturas em latim pode ser encontrada no livro Remington’s Pharmaceutical Science.

**N. de T. Programa de Notificação de Erros de Medicação da United States Pharmacopeia (USP).

- d. Seleção incorreta de um produto com um nome similar de uma lista informatizada de produtos farmacêuticos, como parte de um *software* de dispensação. Essa situação é agravada pelo fato de que a maioria dos *softwares* de dispensação utiliza mneumônicos, várias abreviaturas para nomes de fármacos longos (p. ex., CPZ para clorpromazina), que podem ser facilmente usados de modo incorreto ou confundidos com o nome de outro fármaco.
- 5. A confusão entre medicamentos com nomes ou sonoridade parecidos pode ser minimizada pelas seguintes práticas:
 - a. Estar familiarizado com os pares de fármacos propensos a erro a partir de listas de medicamentos com nomes que parecem ou soam iguais.
 - b. Determinação do médico ou do paciente sobre a intenção terapêutica do medicamento prescrito.
 - c. Incentivar os prescritores a indicar os nomes genéricos e de marca na prescrição de medicamentos com nomes confusos.
 - d. Nas prateleiras das farmácias, estocar os medicamentos com nomes semelhantes de uma maneira que eles sejam separados ou bem marcados de forma a alertar os profissionais da farmácia na escolha do produto.
 - e. Fornecer aos pacientes consultados o nome de marca e o genérico e o uso terapêutico do produto (11).
- G. Controle e análise de erros de medicação.** A fim de acompanhar, monitorar e analisar a incidência de erros de medicação ao ponto de vista do sistema, profissionais de saúde são encorajados a relatar erros de medicação ou potenciais erros para uma das organizações que estão colaborando para desenvolver e manter um banco de dados nacional sobre esses erros. Há várias formas de comunicação que podem ser realizadas facilmente.
 - 1. A USP opera com dois programas de informação sobre erros de medicação, o Programa MER e MedMARx. Cada programa pode ser acessado no *site* www.usp.org.
 - a. O Programa MER, realizado em parceria com o ISMP, é um programa de informação voluntário no qual os profissionais de saúde podem relatar erros de medicação para a USP. Isso pode ser feito diretamente, *on-line* no *site* da USP ou por meio de impressão de um formulário de relatório encontrado no *site* e enviado por fax para a USP; profissionais da saúde também podem fazer relatos ligando para: 1-80-23-ERROR. Existe também um *link* para esse programa no *site* do ISMP em www.ismp.org. Os profissionais podem relatar erros de medicação por meio desse programa com garantia de confidencialidade e podem fazer o relatório anonimamente. Os membros da USP e ISMP revisam os relatórios para garantir a segurança dos pacientes. Informações contidas neles são enviadas à FDA e aos fabricantes envolvidos. O medicamento é então adicionado ao banco de dados do MER para a análise do tipo e da causa do erro.
 - b. *MedMARx* é um programa disponível na internet que permite aos hospitais preencher o relatório anonimamente para a melhoria da qualidade interna. A informação também está inscrita na base de dados nacional da USP para análise. Relatórios resumidos de informações apresentados por meio do sistema *MedMARx* ficam disponíveis no *site* da USP.
 - 2. A FDA opera o Programa MedWatch para o relato voluntário de eventos adversos, problemas e erros de utilização do produto. Esse programa é destinado principalmente para os acontecimentos graves, tais como aqueles que podem causar incapacidades permanentes, hospitalização ou morte. Os relatórios podem ser feitos no *site* da FDA em <http://www.fda.gov> com um *link* para MedWatch.
 - 3. A FDA também opera um programa voluntário que relata medicamentos-problema para produtos veterinários. Os relatórios podem ser feitos no *site* da FDA em <http://www.fda.gov/cvm/ADEFAQs.htm>.

Referências

1. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. National Association of Boards of Pharmacy, Mount Prospect, IL, 2007; 1–2.
2. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. National Association of Boards of Pharmacy, Mount Prospect, IL, 2007; 6.
3. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. National Association of Boards of Pharmacy, Mount Prospect, IL, 2007; 14.
4. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. National Association of Boards of Pharmacy, Mount Prospect, IL, 2007; 14–15.
5. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. National Association of Boards of Pharmacy, Mount Prospect, IL, 2007; 4.
6. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. National Association of Boards of Pharmacy, Mount Prospect, IL, 2007; 12.
7. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. National Association of Boards of Pharmacy, Mount Prospect, IL, 2007; 4.
8. Pharmacist Scope of Practice. American College of Physicians–American Society of Internal Medicine. *Ann Intern Med.* 2002; 136:84.

9. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. National Association of Boards of Pharmacy, Mount Prospect, IL, 2006; 78.
10. 21 CFR § 1306.11 and 1306.21.
11. Look-alike/sound-alike drug list updated for 2006–2007, JCAHO, Oakbrook Terrace, IL, 2007; 12–13. <http://www.jointcommission.org/PatientSafety/NationalPatientSafetyGoals/>. Accessed December 2007.
12. NCC MERP Recommendations to Reduce Medication Errors Associated with Verbal Medication Orders and Prescriptions, Feb. 24, 2006. <http://www.nccmerp.org/council/council2001-02-20.html>. Accessed December 2007.
13. 2007 National Patient Safety Goals, JCAHO, Oakbrook Terrace, IL, 2007. <http://www.jointcommission.org/PatientSafety/NationalPatientSafetyGoals/>. Accessed December 2007.
14. Parker RE, Martinez D, Covington TR. Drug Product Selection—Part 1: History and Legal Overview. *Am Pharm* 1991; 31:72.
15. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. National Association of Boards of Pharmacy, Mount Prospect, IL, 2006; 88.
16. Fink JL, III, Vivian JC, Bernstein IBG, eds. *Pharmacy law digest*, 39th ed. St. Louis: Facts and Comparisons, Inc., 2004; 46.
17. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on hospital drug distribution and control. *Am J Hosp Pharm*. 1980; 37: 1097–1103.
18. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. National Association of Boards of Pharmacy, Mount Prospect, IL, 2007; 207–216.
19. About ISMP. <http://www.ismp.org/about/>. Accessed December 2007.
20. USP Quality Review No. 67. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., June 1999.
21. About NCC MERP. <http://www.nccmerp.org/>. Accessed December 2007.
22. NCC MERP Recommendations to Enhance Accuracy of Prescription Writing, June 2, 2005. <http://www.nccmerp.org/council/council1996-09-04.html>. Accessed December 2007.
23. Official “Do Not Use” Abbreviations List. <http://www.jointcommission.org/PatientSafety/DoNotUseList/>. Accessed March 2007.
24. Error-Prone Abbreviations List. <http://www.ismp.org>. Accessed December 2007.
25. ISMP and FDA Campaign to Eliminate Use of Error-Prone Abbreviations. <http://www.ismp.org/tools/abbreviations>. Accessed December 2007.
26. USP Quality Review No. 80. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., July 2004.
27. FDA and ISMP Launch Campaign to Reduce Medication Mistakes Caused by Unclear Abbreviations. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01390.html>.
28. Medication Errors. <http://www.fda.gov/cder/drug/MedErrors>.
29. USP Quality Review No. 66. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., May 1999.
30. USP Quality Review No. 76. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Mar. 2001.
31. Errors, FDA Consumer Magazine, July–Aug 2005. http://www.fda.gov/fdac/features/2005/405_confusion.html. Accessed February 2007.
32. USP Quality Review No. 79. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Apr. 2004.

Rotulagem de Medicamentos

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Rótulos de produtos para pacientes não hospitalizados

Rótulos de produtos para pacientes internados

Rótulos para produtos manipulados

Rótulos auxiliares

I.

DEFINIÇÕES

- A.** Os termos “rotulagem” e “rótulo”* são definidos de forma diferente para medicamentos fabricados e para produtos dispensados pelo farmacêutico a um paciente por meio de prescrição.
- B. Rotulagem e rótulos de medicamentos industrializados**
1. Para medicamentos industrializados, tanto a Federal Food, Drug, and Cosmetic Act** quanto a USP definem e diferenciam os termos “rotulagem” e “rótulo” como segue:
O termo “rotulagem” é utilizado para itens escritos ou impressos que são colocados tanto diretamente sobre o recipiente que entra em contato direto com o produto quanto para aqueles colocados sobre outros materiais de embalagem na qual o produto foi acondicionado, exceto em embalagens destinadas ao transporte do medicamento. O termo “rótulo” designa somente a parte da rotulagem que aparece sobre o recipiente imediato ao produto (1,1).
 2. Rotulagem e rótulos de medicamentos fabricados são controlados pelo U. S. Food and Drug Administration (FDA).
- C. Rotulagem e rótulos de medicamentos dispensados**
1. A NABP Model State Pharmacy Act define os termos “rótulo” e “rotulagem” com o objetivo do farmacêutico dispensar medicamentos aos pacientes da seguinte forma:
 - a. **Rótulo:** “a exposição de itens escritos ou impressos sobre o recipiente imediato de um medicamento ou correlato” (3).
 - b. **Rotulagem:** “o processo de elaboração e fixação de um rótulo em qualquer recipiente do medicamento, realizado por um fabricante, fracionador ou distribuidor de medicamentos de venda livre ou correlatos comercialmente disponíveis” (3).
 2. As informações contidas nos rótulos de medicamentos dispensados aos pacientes ambulatoriais são regulamentadas por leis públicas federais e estaduais. Essas regulamentações também se aplicam para recipientes de medicamentos dispensados para pacientes que se automedicam.

*N. de T. No Brasil, utilizam-se os termos rótulo e rotulagem.

**N. de T. Legislação norte-americana que regulamenta vários aspectos relativos a medicamentos e alimentos.

3. Informações contidas nos rótulos de medicamentos que serão administrados por profissionais de saúde, tais como médicos e enfermeiros, para pacientes internados em instituições como hospitais e casas de repouso não são especificadas em lei federal. Essas informações do rótulo também não foram regulamentadas por leis estaduais, mas várias organizações de saúde recomendam normas de rotulagem para medicamentos hospitalares. Hoje em dia, a NABP Model Rules for the Practice of Pharmacy recomenda que as leis estaduais especifiquem os elementos necessários para rótulos de medicamentos para pacientes internados. Consulte a lei estadual aplicável para a regulamentação de rotulagem de medicamentos dispensados para pacientes internados na sua área de atuação.

II.

RÓTULOS DE PRODUTOS PARA PACIENTES NÃO HOSPITALIZADOS



A. Informação requerida para rótulos de produtos para pacientes não hospitalizados.

1. O Federal Food, Drug and Cosmetic Act exige que os produtos medicamentosos dispensados sob prescrição sejam rotulados com o nome e o endereço do dispensador, o número de série e a data da dispensação ou reutilização, o nome do prescritor e, se declarado na prescrição, o nome do paciente e as instruções de uso, bem como as recomendações contidas na prescrição (4).
2. Leis estaduais têm exigências adicionais para a rotulagem de produtos para pacientes não hospitalizados*. O farmacêutico deve rotular os produtos com aqueles itens especificados na lei federal, bem como com qualquer outra especificação adicional exigida pelas leis estaduais.
3. Assim como para as prescrições, o Modelo de regras da NABP** contém recomendações para estatutos estaduais sobre os itens de informação requeridos para a rotulagem de produtos de venda sob prescrição (5). Essas recomendações estão listadas a seguir e são ilustradas nos exemplos de rótulos nas Figuras 2.1 e 2.2. Os rótulos correspondem às prescrições apresentadas nas Figuras 1.1 e 1.2 do Capítulo 1. Exemplos adicionais são fornecidos no Material complementar *on-line* deste livro e nos exemplos de prescrição dos capítulos sobre formas farmacêuticas deste livro. Para os padrões específicos do seu local de prática, consulte a legislação estadual aplicável.
 - a. Nome e endereço da farmácia que dispensou o medicamento.
 - b. Nome do paciente, se o paciente for um animal indicar a espécie e o nome do dono.
 - c. Nome do prescritor.
 - d. Instruções para uso como indicado na prescrição.
 - e. Data da dispensação.
 - f. Recomendações especiais quanto ao uso.


 FARMÁCIA PRÁTICA RUA DOS PAPÉIS, 425 TRITURADOR, CEP 53706 (608) 555-1200 FAX: (608)555-1210		
Rx 123456 John Doe	Farmacêutico: JET Dr. Linus Ashman	Data: 00/00/00 Descartar após: 00/00/00
Tomar uma cápsula, três vezes ao dia, por dez dias. Amoxicilina 250 mg. Cápsulas Mfg: Rugby Labs Reutilização da prescrição: 0		
Quantidade: 30		

Figura 2.1 Rótulo para um medicamento genérico.


 FÁRMACIA PRÁTICA RUA DOS PAPÉIS, 425 TRITURADOR, CEP 53706 (608) 555-1200 FAX: (608)555-1210		
Rx 123457 John Doe	Farmacêutico: JET Dr. Lyssander Coupe	Data: 00/00/00 Descartar após: 00/00/00
Tomar um comprimido a cada 4 ou 6 horas, quando necessário, para dor intensa. Tilenol com Codeína. Comprimido nº 3 Mfg: McNeil Labs Reutilização da prescrição: 1		
Quantidade: 30		

Figura 2.2 Rótulo para um medicamento de marca com substância controlada.

Rótulos auxiliares: pode causar sonolência; cuidado ao ingerir álcool, dirigir carros e operar máquinas.

Federal: rótulo não transferível.

*N. de T. Dispensação de produtos de venda sob prescrição. Nos Estados Unidos, esses medicamentos são dispensados em embalagens especiais preenchidas na própria farmácia, que contém apenas o número de unidades da forma farmacêutica prescrita, e não em embalagens industriais fixas e pré-prontas. Os medicamentos são separados e acondicionados em frascos especiais para esse fim e recebem um rótulo elaborado individualmente para cada prescrição/paciente. Esse produto não é acompanhado da bula do fabricante. A prescrição fica retida e arquivada na farmácia.

**N. de T. Instituição norte-americana de autorregulamentação da profissão farmacêutica, mais ou menos equivalente, no Brasil, ao Conselho Federal de Farmácia (CFF).

- g. Número de série da prescrição.
- h. Nome ou iniciais do farmacêutico dispensador.
- i. Nome (marca ou genérico) e concentração do medicamento dispensado; atenção especial no que diz respeito ao nome do produto se um medicamento equivalente é dispensado (i.e., substituição de medicamento de marca por genérico).
- j. Nome do fabricante ou distribuidor do produto dispensado.
- k. Data de validade do produto (5).

Nota: Alguns formulários de prescrição colocam automaticamente a validade de um ano no rótulo.

O farmacêutico ou o técnico de farmácia deve verificar que a data esteja dentro da validade indicada na embalagem do produto dispensado. Para maiores informações sobre expiração e validade, consulte o Capítulo 4 deste livro.

- 4. Embora a maioria dos elementos mencionados sejam padronizados de estado para estado, há uma variação considerável nos regulamentos estaduais que regem as informações exigidas no rótulo quanto à dispensação de medicamentos equivalentes (i.e., substituição de medicamento de marca por genérico). A NABP Model Rules recomenda o uso da palavra “INTERCAMBIÁVEL”, ou as letras “IC” nos rótulos, quando um produto equivalente é dispensado (5). Alguns estados exigem apenas o nome genérico ou o nome dado ao produto genérico pelo fabricante ou pelo distribuidor; outros querem os dizeres “nome genérico equivalente ao nome da marca”. Esta é uma tentativa de informar o paciente sem interferir com marcas da empresa, como nomes de marca. Não seria legal rotular um produto de uma empresa com o nome (marca) de outra empresa.
- 5. Para substâncias controladas – Listas II–IV –, os rótulos auxiliares seguintes são requeridos: “Cuidado: A lei federal proíbe a transferência desse produto para qualquer outra pessoa que não o paciente a quem foi prescrito.”*
- 6. Alguns estados dos Estados Unidos possuem requerimentos adicionais para a rotulagem. Exemplos incluem quantidade, número de vezes que pode ser dispensada e data da prescrição original. É responsabilidade de cada farmacêutico estar informado dos requerimentos legais específicos para rotulagem existentes na região onde atua.
- B. Formulários de prescrição computadorizados, criados para o mercado nacional norte-americano, são bastante utilizados atualmente para gerar rótulos de prescrição. Embora o formulário de prescrição possa incluir informações adicionais não requeridas, é importante que os farmacêuticos observem, no mínimo, que todos os elementos exigidos no rótulo pela lei estadual estejam incluídos no formulário de prescrição.
- C. Três dos requerimentos para rotulagem merecem discussão adicional: (i) instruções de uso, (ii) nome do produto/forma farmacêutica/composição e (iii) concentração ou quantidade do produto ou ingredientes.

1. Instruções de uso

- a. As instruções de uso devem ser escritas de maneira clara e concisa, usando-se terminologia que o público em geral (incluindo pacientes de baixo nível educacional) possa entender. Evitar abreviaturas, tais como GI e SN, e termos médicos que o paciente possa não entender. Para pacientes que não falam o idioma, assegurar-se de que eles entenderam como utilizar a medicação. Alguns programas de computador para dispensação oferecem opções de rótulos em outros idiomas (p. ex., espanhol) além do inglês. Para formas farmacêuticas complexas, tais como inaladores, utilizar uma combinação do rótulo-padrão de dispensação, instruções impressas do produto, com ilustrações e imagens, se disponível, e demonstração das técnicas de administração pelo farmacêutico. Para obter mais informações sobre este assunto, consulte o Capítulo 6 deste livro.
- b. Embora as instruções para uso devam ser tão parecidas quanto possível com as expressas na prescrição, o farmacêutico deve torná-las claras, desde que não altere a intenção original do prescritor.
- c. Instruções vagas, como “uso conforme indicado” e “se necessário”, não são suficientes. Pressupõe-se que foi dada informação verbal adicional ao paciente e que ele teve uma interpretação correta ou entendimento dessas informações. Além disso, essas instruções dependem tanto da memória de curto como da de longo prazo do paciente. Se instruções vagas são dadas no fim da prescrição, o farmacêutico deve consultar o médico para obter instruções mais específicas (6).

*N. de T. Segundo a lei norte-americana, que regulamenta as substâncias controladas, equivalente, no Brasil, à Lei nº 6.368, de 21/10/1976, e à Portaria SVS/MS nº 344, de 12/05/1998.

- d. Conselhos de utilização devem ser feitos em frases completas. O formato a seguir é um modelo útil para a maioria das circunstâncias.

Verbo	quantidade	forma farmacêutica	via	frequência	modificador
Tome	uma	cápsula	oral	três vezes ao dia	por 10 dias

- e. **Verbo:** devem ser usados verbos de fácil entendimento como tomar, dar, aplicar, colocar e usar. Evitar termos antiquados como “instilar”, a menos que se tenha certeza do entendimento. Para administração tópica, os advérbios “topicamente” ou “localmente” são utilizados, embora sejam opcionais e possam causar confusão ao paciente. Por exemplo, qual é o significado de aplicar “localmente”?

- f. **Quantidade:** quantidades no geral são expressas com números, mas podem também ser descritas com palavras “levemente” ou “em uma camada fina”.

(1) Números, quando incluídos nas instruções de uso, devem ser escritos por extenso, sempre que possível. Esse é um fator de segurança, uma vez que os números estão localizados perto uns dos outros no teclado do computador, é fácil digitar 2 em vez de 3. Um erro de digitação na grafia de um número, tal como “trees” em vez de “três”, será facilmente detectado, e o paciente não confundirá a palavra escrita errada com outro número.

(2) Frações também devem ser escritas, como um meio ou um quarto, em vez de $\frac{1}{2}$ ou $\frac{1}{4}$.

(3) Os números devem ser utilizados, evitando os zeros à direita (p. ex., usar 1 em vez de 1,0), e suprimir decimais (p. ex., 0,5, em vez de ,5), conforme descrito na Seção VI, Capítulo 1.

- g. **Forma farmacêutica:** exemplos incluem comprimidos, cápsulas, supositórios, cremes e gotas.

(1) Para líquidos orais, a dose pode ser expressa em mililitros (mL) ou em medidas, como colher de chá ou colher de sopa, devendo ser escritos seguido da indicação “cheia”, por exemplo, colher de chá cheia.

(2) Se a prescrição for para pós a granel, especificar “nivelada”, por exemplo, colher de chá nivelada.

(3) Para evitar erros de dosagem, muitos farmacêuticos incluem volumes métricos junto com as medidas caseiras, como “Tome uma colher de chá (5 mL) pela via oral...”

- h. **Via de administração:** na maioria dos casos, a via de administração deve ser especificada, incluindo olhos, ouvidos, nariz, reto, vagina e uretra.

(1) Para as preparações tópicas, a via de administração geralmente é dada como “área afetada”.

(2) Para comprimidos e cápsulas administrados pela via oral, a via geralmente é entendida a partir das instruções e não é necessário indicá-la, a menos que o prescritor tenha especificado por escrito nas instruções de uso ou se existe possibilidade de confusão. A indicação “pela via oral” deve sempre ser incluída se houver qualquer possibilidade de engano. Por exemplo, as instruções de uso de um antimicrobiano oral líquido utilizado para uma infecção no ouvido devem especificar “pela via oral”, porque, caso contrário, o paciente pode achar que deve ser colocado no ouvido. Alguns estados norte-americanos requerem que a via de administração seja especificada em todos os casos, incluindo produtos orais.

(3) Em especial, para cápsulas e comprimidos que são usados por outras vias de administração além da oral requerem rotulagem específica. Por essa razão, a USP declara que “O rótulo de qualquer cápsula ou comprimido destinados a outras vias que não por deglutição intacta deve ter uma indicação clara da forma na qual deve ser utilizada” (1).

- i. **Frequência:** refere-se à frequência com que um doente deve tomar ou usar a medicação. Ela pode ser expressa como um número de vezes por dia (p. ex., uma vez ao dia, duas vezes por dia, etc.) ou por hora (p. ex., frequência, a cada oito horas, a cada quatro a seis horas, etc.). Alguns medicamentos podem necessitar de dados mais específicos. Por exemplo, uma prescrição pode indicar tomar a medicação uma hora antes de cada refeição, ou tomar às 8 h e às 13 h.

- j. **Outras informações:** outras informações podem ser adicionadas para fins diversos.

(1) Como medida de segurança, é recomendável que, sempre que possível, as instruções para uso incluam a intenção terapêutica do medicamento (p. ex., “para hipertensão”). Isso é útil para pacientes que estão usando múltiplas medicações. Sendo óbvio que a confidencialidade do paciente deve ser sempre respeitada.

(2) Modificadores também são usados para alterar a frequência da administração. “Conforme necessário” é bastante usado em prescrições de medicamentos analgésicos, tais como “a cada 4 a 6 h, se necessário, para a dor”. Outro exemplo é afirmar que a medicação deve ser tomada por um certo número de dias, como “por dez dias”. Isso é comum para antimicrobianos, quando o médico quer garantir que o paciente irá completar o tratamento.

(3) Alguns médicos também incluem ao paciente algumas dicas, tais como “ingerir com alimentos ou refeições”, para ajudá-lo a evitar os efeitos colaterais, como dor de estômago.

2. Nomes de produtos/formas farmacêuticas/composição

- a. Formatos recomendados para a identificação de forma farmacêutica de fármacos são: (i) nome do medicamento, via de administração, forma farmacêutica (p. ex., carbonato de cálcio, suspensão oral; cefazolina, solução oftálmica; miconazol, pó tópico, etc.) e (ii) o nome do fármaco, forma farmacêutica (p. ex., digoxina, comprimidos; diltiazem HCl, cápsulas de liberação prolongada; e outros) (7). O primeiro método tem a vantagem de ser específico e inequívoco no que diz respeito à via de administração.
- b. Para os produtos manufaturados, quando permitido pela lei estadual aplicável, as prescrições podem conter o nome genérico ou o da marca do produto dispensado, desde que o padrão legal para as marcas registradas seja seguido. Como afirmado anteriormente na seção sobre os elementos exigidos para os rótulos da prescrição, há uma variação considerável de estado para estado sobre os requisitos de rotulagem para a divulgação clara e completa em relação à dispensação de medicamentos equivalentes.
- c. Para associações medicamentosas de marca ou produtos oficiais da USP ou preparações com formulações definidas, o nome comercial ou oficial são suficientes, uma vez que os componentes estão especificados na formulação comercial ou oficial. Um exemplo de um produto de marca poderia ser Bactrim comprimidos, que contém 400 mg de sulfametoxazol e trimetoprima 80 mg. Um exemplo de uma preparação USP oficial, com uma fórmula estabelecida, é o colódio de ácido salicílico USP, que contém 10% de ácido salicílico em colódio flexível.
- d. Se uma versão genérica de uma associação fixa é dispensada, a NABP Model Rules sugere o uso do nome farmacêutico equivalente oficial USP (Official Pharmacy Equivalent Name – PENs); porém, em junho de 2002, o Comitê especialista em nomenclatura e rotulagem da USP votou para remover os PENs da USP (8), e a organização tem interrompido a publicação de listas de PENs. Um exemplo de um PEN foi o de comprimidos de cospironozida para associação de espironolactona e hidroclorotiazida. O Comitê de Peritos considera que esses nomes abreviados poderiam causar confusão e levar a erros de medicação. Na ausência de PENs oficiais, a NABP recomenda que o farmacêutico use do julgamento profissional, *secundum artem*, para rotular os ingredientes ativos em produtos combinados (5).
- e. Para rótulos de prescrições quando o tipo de sal está identificado, o uso de símbolos químicos para os sais inorgânicos mais comuns é permitido; por exemplo, HCl, para cloridrato, HBr, para bromidrato, Na, para sódio e K, para potássio. No entanto, pela convenção USP, quando o sódio ou o potássio aparecem no início do nome do medicamento, como no nítroprussiato de sódio, deve ser usada a palavra em vez do símbolo químico (1).
- f. A rotulagem de substâncias ativas e componentes de preparações manipuladas é discutida na Seção IV, no rótulo das preparações manipuladas.

3. Concentração ou quantidade de ingredientes

- a. Quando possível, o sistema métrico de medidas deve ser sempre usado.
- b. Para formas farmacêuticas individuais (p. ex., comprimidos, cápsulas, pós divididos, pastilhas, supositórios), as concentrações são expressas no sistema métrico de pesos (ou, quando aplicável, unidades) de cada substância ativa por unidade de dosagem (1).
- c. **Para líquidos orais e pós a granel, deve-se rotular:**
 - (1) A quantidade da substância ativa por volume, por exemplo, amoxicilina suspensão oral 250 mg em 5 mL (5 mL é o volume-padrão de uma colher de chá) ou solução oral de digoxina 50 µg por mL ou
 - (2) A quantidade da(s) substância(s) ativa(s) pelo volume da dose especificado nas instruções de uso do rótulo. Por exemplo, para a instrução de uso “tome uma colher de sopa, uma hora após cada refeição”, o rótulo pode especificar a quantidade da substância ativa tanto como carbonato de cálcio suspensão oral 20 mg por mL quanto 100 mg por 5 mL ou 300 mg por colher de sopa cheia e/ou por 15 mL.
- d. O conteúdo de eletrólitos para a terapia de reposição deve ser indicado em miliequivalentes (mEq) do eletrólito. A massa ou a concentração em porcentagem do(s) componente(s) que fornece(m) o eletrólito também deve ser fornecida(s) (1). Por exemplo, envelopes ou cápsulas de cloreto de potássio devem ser rotulados como cloreto de potássio 10 mEq (800 mg). Um exemplo para um produto líquido é a solução oral de cloreto de potássio 10%, 20 mEq por 15 mL.
- e. Recomenda-se, como recurso de segurança, que os rótulos de suplementos de fósforo incluam o número de milimoles de fósforo e de potássio e/ou sódio. Por exemplo, K-Phos

Neutral comprimidos seria rotulado como K-Phos Neutral (8 mmol de fósforo, 1,1 mEq de potássio e 13 mEq de sódio) (9).

f. Para preparações e produtos de uso tópico:

- (1) A concentração quase sempre é expressa como uma porcentagem usando as convenções para as medidas de porcentagem, como previsto na USP e descrito no Capítulo 8 deste livro.
 - (2) Alguns produtos de uso tópico, oftálmico e otológico e, particularmente aqueles contendo antimicrobianos, são rotulados com unidades ou miligramas de substância ativa por grama de sólido ou semissólido ou por mililitro de produto líquido.
 - (3) Alguns medicamentos usados em concentrações muito diluídas têm sua concentração expressa em razão de concentração. Embora aceitável, essa prática tem sido desencorajada por causa da possível confusão com esse formato. Se estiver usando o formato de razão de concentração, não se esqueça de usar pontos para números iguais ou maiores que 1.000.
- g.** O conteúdo de álcool de uma preparação líquida deve ser informado como porcentagem v/v de C_2H_5OH (1).

III.

RÓTULOS DE PRODUTOS PARA PACIENTES INTERNADOS

A. Informações necessárias nos rótulos de medicamentos e de preparações dispensados a pacientes internados

1. Não há exigências legais federais para rótulos de medicamentos dispensados a pacientes internados.
2. Embora muitos estados ainda não possuam os requisitos legais para rótulos de medicamentos dispensados para pacientes internados, a Model Rules for the Practice of Pharmacy da NABP aborda tal questão e fornece recomendações para as leis estaduais nessa área (5). O Model Rules divide a rotulagem de medicamentos para esses pacientes em três tipos: (i) rótulos para embalagem de dose única, (ii) rótulos para vários recipientes de dose única e (iii) os rótulos dos produtos de preparação parenteral. Os três tipos de rótulos supõem que o medicamento não está sob posse do paciente até o momento da administração e que será administrado por um dos profissionais de saúde da instituição com cuidado adequado. Se o medicamento destinar-se a um paciente internado e à autoadministração, o rótulo deve estar de acordo com os padrões para os produtos de dispensação externa.
 - a.** O rótulo para embalagens de doses únicas ou simples deve incluir:
 - (1) Nome (comercial ou genérico) do medicamento.
 - (2) Via de administração, a menos que oral.
 - (3) Concentração e, se aplicável, volume do produto, expresso quando possível no sistema métrico.
 - (4) Número de controle e data de validade.
 - (5) Se reembalado, identificação (nome ou número de licença) do reembalador.
 - (6) Condições especiais de estocagem, quando necessário.
 - b.** Caso seja utilizado um sistema de distribuição de doses múltiplas, o frasco deve ser rotulado com:
 - (1) Identificação da farmácia que dispensou.
 - (2) Nome do paciente.
 - (3) Data da dispensação.
 - (4) Nome (comercial ou genérico) do medicamento.
 - (5) Concentração expressa, quando possível, no sistema métrico.
 - c.** Padrões para rotulagem de produtos parenterais são descritos brevemente no Model Rules for the Practice of Pharmacy da NABP (5). Uma lista mais completa de recomendações para rotulagem foi publicada pela ASHP (10). A lista a seguir é uma combinação de recomendações para rotulagem de ambos os documentos com as orientações da NABP identificadas por asterisco (*). Essas recomendações são ilustradas nas Figuras 2.3 a 2.5 e correspondem às prescrições de medicação de pacientes internados mostradas na Figura 1.3. Algumas informações listadas a seguir são opcionais no rótulo, desde que sejam facilmente recuperáveis dos registros de controle.
 - (1) Para produtos de pacientes específicos: nome do paciente* e alguma outra identificação apropriada (p. ex., localização, número de identificação ou histórico).
 - (2) Para produtos preparados em lotes: número de controle ou lote*.
 - (3) Número sequencial do frasco ou outro número de controle do sistema*.
 - (4) Todos os nomes de soluções* e volumes*.
 - (5) Todos os nomes de componentes*, quantidades* e concentrações* (quando aplicáveis).
 - (6) Data de preparação* (e horário, quando aplicável).

David John Prontuário 120579 Leito 430 R 105124
 Morfina SO₄ 10 mg, Atropina SO₄ 0,4 mg/2mL
 Esta seringa contém 0,1 mL de excesso de volume
 Aguardando cirurgia às 8 horas de 00/00/00. Dar IM
 Preparado 0700 00/00/00 JET Controle #000000-1
 Não usar após as 9 h de 00/00/00.

Figura 2.3 Rótulo de seringa para um paciente específico.

Controle 000000-2 Preparado: 00/00/00 17:00 JET
 Penicilina G potássica 200.000 unidades/mL Para uso IM
 Não usar após 00/00/00 17:00
 Esta seringa contém 0,1 mL de excesso de volume para tara
 Refrigerar. Não congelar.

Figura 2.4 Rótulo de seringa preparada em lote.

CENTRO MÉDICO HOSPITALAR
 Triturador, CEP 53706

David John Leito 430 Frasco # 1

Prontuário 120579 Controle # 000000-3

Heparina sódica 10.000 unidades

EM: 250 mL de cloreto de sódio 0,9%

Infundir por 4 horas,
 a uma taxa de 62 mL/h, 10 gotas/min,
 usando um equipo IV de 10 gotas/mL

Data/horário de preparação: 00/00/00 14:00 Por: JET
 Não usar após: 00/00/00 14 horas Ver. BJT
 Refrigerar. Não congelar

Figura 2.5 Rótulo de mistura intravenosa para paciente específico.

- (7) Data de validade* (e horário, quando aplicável)
 - (8) Regime de administração prescrito, quando apropriado (incluindo taxa de infusão* e via de administração)
 - (9) Rótulos auxiliares (incluindo precauções*)
 - (10) Exigências de estocagem
 - (11) Identificação (p. ex., iniciais) do farmacêutico responsável e, se aplicável, do técnico que fez a preparação
 - (12) Instruções específicas sobre equipamentos (quando apropriado)
 - (13) Qualquer informação adicional, de acordo com as exigências da legislação estadual ou federal (5, 10)
- B.** As recomendações a seguir são adicionais para a rotulagem de produtos parenterais preparados na farmácia:
1. Os rótulos de produtos parenterais devem ser fixados na embalagem (p. ex., seringa ou bolsa intravenosa) de maneira a permitir a inspeção do conteúdo, a identificação do volume e a visualização das marcas de medição. Antes da administração, a preparação deve ser sempre inspecionada e verificada pelo enfermeiro ou outro profissional que está administrando a preparação parenteral.
 2. Para produtos parenterais de grande volume, o nome, o tipo de solução e o número de lote do rótulo do fabricante devem estar visíveis. O rótulo deve ser posicionado de maneira que possa ser lido enquanto o produto está sendo administrado. Por exemplo, para injetáveis de grande volume e para minibolsas, o rótulo deve estar na posição correta quando a preparação for pendurada no suporte. Uma exceção a essa regra seria as bolsas IV ou as seringas que são colocadas em dispositivos de infusão.

3. Abreviaturas, tais como KCl para cloreto de potássio, são permitidas nos rótulos para injetáveis, uma vez que serão lidas por profissionais de saúde que são conhecedores de tais abreviações.
4. Quando possível, o sistema métrico de medida deve ser usado para aditivos. Exceções incluem unidades de fármacos como a heparina, insulina e alguns antimicrobianos e miliequivalentes (mEq) ou milimoles (mmol) para certos eletrólitos.
5. **Para injeções, a concentração, e não a quantidade do fármaco, deve estar especificada no rótulo.** Por exemplo, “atropina SO₄ 0,4 mg” não é suficiente para rotular uma seringa. O rótulo deve informar a concentração, tal como “atropina SO₄ 0,4 mg/mL”. Isso é necessário para que a pessoa que fará a aplicação no paciente possa verificar a dose e o volume no momento da administração. Para injeções preparadas especificamente para um paciente, a concentração informada deve ser a quantidade da substância ativa presente no volume especificado, em mL, de uma dose. Isso torna a verificação mais fácil para a pessoa que aplica a dose.
6. Quando um excesso de volume é adicionado na seringa para permitir a tara* da agulha antes da administração, o rótulo deve informar esse fato; por exemplo, “Esta seringa contém um excesso de volume de 0,1 mL para ‘tarar’ a agulha”. Uma vez que o volume desejado para “tarar” varia em função da instituição, da unidade de enfermagem dentro da instituição, da solução medicamentosa a ser administrada e da via de administração (p. ex., IM *vs.* IV), o farmacêutico sempre deve verificar o volume desejado de tara ao preparar seringas. Algumas soluções medicamentosas requerem volumes maiores para permitir tara de equipos IV usados para administrar a solução; essa informação deve estar indicada de maneira clara e visível no rótulo, pois a não indicação do volume necessário para tara resultará em um erro de dosagem significativo.
7. Para misturas IV, a quantidade do aditivo não é expressa como concentração. O produto é rotulado tanto com o nome e a quantidade da substância ativa adicionada como com o nome, a concentração e o volume da solução parenteral de grande volume (p. ex., KCl 20 mEq em dextrose 5% para injeção 250 mL).

IV.

RÓTULOS PARA PRODUTOS MANIPULADOS

- A. Rótulos para dispensação de medicamentos manipulados devem incluir as mesmas informações exigidas por leis estaduais e federais para produtos manufaturados. Eles são apresentados nas Seções II e III deste capítulo.
- B. A parte do rótulo que fornece o nome do fabricante ou do distribuidor deve indicar que a preparação foi manipulada. A International Academy of Compounding Pharmacists também sugere a seguinte redação para rótulos de preparações manipuladas para pacientes não internados: “Este medicamento foi manipulado em nossa farmácia para você, conforme solicitação do seu prescritor” (11).
- C. Devido às formulações manipuladas serem personalizadas para cada paciente, o rótulo tem que identificar os nomes e as quantidades das substâncias ativas na preparação.
 1. Para formulações oficiais USP, quando **o(s) nome(s) e a(s) quantidade(s)** de todos os ingredientes são especificados na monografia oficial, o nome oficial da preparação é suficiente, pois a informação da fórmula é dada no compêndio oficial e está acessível para o paciente, o prescritor ou outros profissionais de saúde quando necessário. Dois exemplos de preparações oficiais incluem pomada Coal Tar USP e solução tópica de adrenalina e cloridratos de tetracaína e cocaína USP.
 2. Para formulações oficiais USP, quando **o(s) nome(s)** dos ingredientes estão especificados na monografia oficial, mas a quantidade do ingrediente ativo varia, o nome oficial da preparação mais a quantidade do ingrediente ativo devem ser incluídos no rótulo do recipiente da preparação dispensada. Um exemplo seria solução oral de cloridrato de hidralazina USP; a monografia dá opções de uma solução a 0,1% e a 1%, então a concentração também deve ser incluída no rótulo. Nesse caso, ela também afirma que a concentração em mg/5 mL ser indicada no rótulo (12).
 3. Para todas as outras preparações manipuladas dispensadas para pacientes ambulatoriais, os nomes e as quantidades de todas as substâncias ativas devem ser incluídos no rótulo. Nomes comuns, como “Magic Mouthwash”, “Cocktail Brompton” e solução de TAC, a menos que combinados com os nomes e as quantidades dos ingredientes ativos, não devem ser usados, porque há muitas formulações diferentes com o mesmo nome.
 4. Em alguns casos, é aconselhável incluir os nomes e, quando possível, as quantidades de ingredientes inativos (excipientes) no rótulo. Exemplos incluem ingredientes conhecidos por causar reações de hipersensibilidade, como conservantes tais como o cloreto de benzalcônio e timerosal e solventes como óleo de amendoim e mamona.

*N. de T. Adaptação do termo em inglês *priming*: descontar/compensar os volumes (espaços) internos existentes tanto dentro da conexão entre a seringa e a agulha como o existente no interior (luz) da cânula da agulha.

5. O teor de álcool em uma forma de dosagem líquida manipulada deve ser indicado como uma porcentagem v/v de C_2H_5OH (1).

V. RÓTULOS AUXILIARES

- A. Rótulos auxiliares são colocados nos frascos dos produtos para informar ao paciente, ao responsável ou ao profissional de saúde dados importantes sobre estocagem ou utilização do produto. Eles podem ser usados para esclarecer instruções, propiciar informações adicionais ou reforçar instruções expostas no rótulo normal. Esses rótulos não têm a finalidade de substituir o aconselhamento ao paciente.
- B. Alguns rótulos auxiliares comuns e recomendações de utilização são discutidos a seguir. Embora alguns rótulos sejam obrigatoriamente exigidos (p. ex., agite bem, para sistemas dispersos), na maioria dos casos, o farmacêutico deve usar critério profissional ao decidir qual rótulo auxiliar será usado se necessário. Se o recipiente tem muitos rótulos, as informações mais importantes podem não ser tão óbvias sendo negligenciadas.



- C. Rótulos comuns auxiliares e algumas recomendações de uso são fornecidos aqui. Exemplos também são mostrados no Material complementar *on-line* deste livro e nos exemplos dados no capítulo sobre formas farmacêuticas (Capítulos 25–35).

1. Rótulos usados para assegurar a adequada preparação, estocagem e descarte
 - a. **Agite bem** Exigido em todos os sistemas líquidos dispersos, tais como suspensões e emulsões, menos em determinados produtos com instruções de rotulagem contrárias. Por exemplo, algumas proteínas ou peptídeos são suspensões instáveis à agitação e têm instruções para agitar suavemente antes do uso. A agitação de algumas suspensões de insulina pode resultar em bolhas de ar ou espuma, por isso é recomendado que o frasco seja “deslizado” entre os dedos para dispersar de maneira uniforme as partículas da suspensão.
 - b. **Mantenha sob refrigeração, não congele** Exigido nos produtos que são quimicamente instáveis em temperatura ambiente (p. ex., muitos antimicrobianos reconstituídos) e produtos que são fisicamente instáveis em temperatura ambiente (p. ex., supositórios de manteiga de cacau). Essa recomendação é dada, ainda, para produtos injetáveis que foram manipulados e que não serão utilizados em seguida, em especial aqueles que não contêm conservantes.
 - c. **Não use após** Exigido para todos os produtos parenterais manipulados, antimicrobianos e líquidos reconstituídos, outros produtos instáveis e todos os medicamentos dispensados quando exigido por lei estadual. Mesmo quando não é exigido por lei estadual, esse dizer é recomendado a todos os rótulos de produtos dispensados para que os pacientes não retenham produtos velhos e que podem já não ter o potencial de ação desejado. Tal aviso agora é muitas vezes impresso diretamente no rótulo do produto conforme o formulário de prescrição.
 - d. **Refrigere, agite bem, descarte após uso** Usado para evitar vários rótulos auxiliares quando forem exigidas as três mensagens anteriores (a, b e c supracitadas), tal como para a maioria das suspensões de antimicrobianos reconstituídas.
 - e. **Proteja da luz** Exigido para produtos parenterais que são fotossensíveis, tais como nitroprusiato de sódio, furosemida e fenotiazinas. Esse rótulo é especialmente importante quando a embalagem primária do medicamento não é âmbar ou opaca. É a rotulagem apropriada para todos os medicamentos fotossensíveis.
 - f. **Mantenha fora do alcance de crianças** Pode ser usado para qualquer embalagem de medicamento, mas é exigido para frascos sem tampas de segurança.
 - g. **Quimioterapia do câncer, descarte de forma apropriada** Exigido para frascos que contenham medicamentos citotóxicos.
2. Rotulagem para garantir a via de administração correta.
 - a. **Uso externo** Recomendado para produtos de aplicação externa, principalmente para aqueles de perigo potencial se ingeridos.
 - b. **Rótulos de vias de administração** Exemplos incluem “Para os olhos”, “Para uso retal” e “Somente para uso inalatório”. Esses rótulos são especialmente importantes quando há alguma possibilidade de confusão sobre a via de administração da forma farmacêutica (p. ex., cápsulas contendo medicamentos para uso em um inalador).
3. Rótulos de advertência sobre o potencial de reações adversas a medicamentos
 - a. **Pode causar sonolência. Não ingerir álcool. Cuidado ao dirigir carros ou operar máquinas** Usado para pacientes adultos ambulatoriais. Exigido para todos os narcóticos de venda controlada da Lista II* e outros medicamentos, tais como relaxantes musculares, que podem causar sonolência significativa. Recomendado para outros narcóticos, agentes ansiolíticos, tranqui-

*N. de T. A relação de produtos de venda controlada, nos Estados Unidos, não é a mesma incluída na Portaria SNS nº 344, que regulamenta compra, venda, dispensação, manipulação, etc., desses produtos no Brasil.

- lizantes, barbitúricos de ação prolongada, agentes sedativos, anticonvulsivantes, anti-histamínicos e antidepressivos, bem como qualquer outra substância que possa causar sonolência. O uso desse rótulo auxiliar em produtos indutores do sono depende do critério profissional.
- b. Pode causar sonolência** Usado para pacientes pediátricos e adultos não ambulatoriais. Mesmas exigências e recomendações como descrito no item **a**.
 - c. Evite exposição ao sol** Exigido para medicamentos que causam reações de fotossensibilidade, tais como tetraciclinas, sulfonamidas, griseofulvina, ácido nalidíxico, tiazidas e feniltiazinas.
 - d. Pode causar coloração da urina ou das fezes** Recomendado para medicamentos que podem alterar a coloração da urina e das fezes, tais como azul de metileno, nitrofurantoína e fenazopiridina.
4. Rótulos de advertência sobre o potencial de interações fármaco-fármaco e fármaco-alimentos.
- a. Não ingira álcool** Exigido para produtos que possam causar reações do tipo dissulfiram, tais como dissulfiram, metronidazol e clorpropamida. Recomendado para medicamentos hipnóticos ou outros, para os quais o efeito aditivo sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) pode ser perigoso. Esclarecimento verbal também deve ser fornecido.
 - b. Não use com produtos lácteos, antiácidos, etc.** Exigido para tetraciclinas, para prevenir a inativação da substância pelos íons polivalentes. Recomendado para produtos com revestimento entérico, uma vez que os produtos à base de leite e os antiácidos criam um pH básico no estômago, o que pode causar a dissolução prematura do revestimento entérico.
 - c. Não usar ácido acetilsalicílico** Exigido para os anticoagulantes do tipo da varfarina.
5. Rótulos de considerações sobre administração apropriada
- a. Ingira com alimentos** Recomendado para medicamentos que podem causar distúrbios estomacais, quando esse efeito pode ser diminuído pelo uso do medicamento com alimentos. Exemplos de medicamentos desse grupo incluem nitrofurantoína, ácido valproico, eritromicina e ácido acetilsalicílico.
 - b. Tome de estômago vazio** Recomendado para medicamentos tais como tetraciclina e ampicilina, que têm sua absorção reduzida ou sua degradação aumentada no estômago quando ingeridos junto com alimentos. Para alguns medicamentos, a necessidade de uma melhor absorção deve ser considerada em relação aos efeitos adversos sobre o estômago, quando um medicamento é tomado com o estômago vazio. O farmacêutico deve realizar uma avaliação adequada do paciente.
 - c. Tome com muita água** Recomendado para sulfonamidas, como forma de diminuir a probabilidade de cristalúria, para expectorantes, como forma de aumentar a redução da viscosidade das secreções bronquiais, para laxantes formadores de massa fecal, como forma de reduzir a probabilidade de compactação, e para medicamentos irritantes, tais como suplementos de potássio, anti-inflamatórios não esteroidais orais, hidrato de cloro, certos antimicrobianos e teofilina.
 - d. Use todo este medicamento** Recomendado como auxiliar de adesão para antibióticos e anti-infecciosos quando um tempo de duração específico não estiver indicado nas instruções de uso.
6. Rótulos para atender recomendações ou exigências legais
- a. Cuidado. A lei federal proíbe a transferência deste medicamento para outra pessoa** Exigido, por lei, em todos os frascos de medicamentos para pacientes externos que contêm substâncias controladas – Listas II a IV.
 - b. Esta prescrição pode ser reutilizada x vezes** A menos que requerido por leis estaduais, esse é um rótulo opcional para informar ao paciente o número de vezes que a mesma prescrição pode ser dispensada. Atualmente, essa informação é frequentemente impressa diretamente no rótulo pelo *software* de dispensação.

Referências

1. General Notices. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2007;11.
2. 21 USC § 321 (k) and (m)
3. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. National Association of Boards of Pharmacy, Mount Prospect, IL, 2007; 11.
4. 21 USC § 353(b)(2)
5. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. National Association of Boards of Pharmacy, Mount Prospect, IL, 2007; 82–83.
6. Sitowitz J, Roberts, SB. Danger of “as directed” instructions. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58:1657.
7. Chapter 1121. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2007;605–606.
8. Pharmacy Equivalent Names (PEN Names). USP Expert Committee Nomenclature and Labeling, Abbreviated summary of discussions, recommendations, and actions on June 27–28, 2002, Rockville, MD, EC NL Letter 21, p. 155.
9. Cohen MR. ISMP medication error report analysis. *Hosp Pharm* 2002; 37: 593.
10. ASHP technical assistance bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *Am J Hosp Pharm* 2000; 57: 1156.
11. IACP Recommended Labeling for Medications Compounded for Human Use. IACP, January 2006. <http://www.iacprx.org/Labeling>, Acessado dezembro de 2007.
12. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2007; Official Monographs.

Substâncias Controladas

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Jurisdição legal para substâncias controladas

Definições

Registro DEA

Listas de substâncias controladas

Requisitos para prescrição de substâncias controladas

Requisitos para a venda de substâncias controladas sem receita

Manutenção dos registros de substâncias controladas

Rotulagem de prescrições para substâncias controladas

Outros requisitos

I.

JURISDIÇÃO LEGAL PARA SUBSTÂNCIAS CONTROLADAS

Substâncias controladas são reguladas pelas leis federais e estaduais.

A. Leis federais

1. A lei federal original dos Estados Unidos que regulamenta substâncias que causam dependência era a Harrison Narcotics Act, de 1914. Naquele tempo, a distribuição e a venda de narcóticos era controlada pelo uso de uma taxa sobre produtos narcóticos; tal lei foi impingida pelo Bureau of Internal Revenue no Department of the Treasury. Em 1968, por causa da reorganização administrativa, a execução da lei foi transferida para o recente criado Bureau of Narcotics Dangerous Drugs (BNDD) no Department of Justice (1,2).
2. Por volta de 1970, além do Harrison Narcotics Act, houve diversas leis federais regulando fármacos considerados causadores de dependência e/ou perigosos. Como resultado, uma nova lei abrangente, a Federal Comprehensive Drug Abuse and Control Act, de 1970 (Lei Pública 91 – 513) foi aprovada. O Controlled Substances Act de 1970 é o Título II (*Title II*) desta lei; entrou em vigor em 1º de maio de 1971. Permanece a principal lei federal que regula todos os aspectos, desde a fabricação, a distribuição, a prescrição, a administração e o uso de medicamentos que tenham potencial para abuso ou dependência tanto física quanto psicológica (2,3). A lei pode ser encontrada no Capítulo 13 do Título 21 do United States Code (USC).

Nota: USC contém as leis gerais e permanentes dos Estados Unidos. É dividido em aproximadamente 50 áreas temáticas amplas com nomes de títulos e números. Por exemplo, o Título 2 trata de Congresso; Título 12, de Bancos e Bancários; o Título 29, de Trabalho e o Título 21, de Alimentação e Fármacos. Os títulos de assuntos gerais são, mais adiante, subdivididos

em capítulos de modo que o Título 21 possui o Capítulo 9, o qual contém o Federal Food, Drug and Cosmetic Act, enquanto as leis contidas no Capítulo 13 são as que tratam de prevenção e abuso de drogas. O Título 21, Capítulo 13 contém as cláusulas do Controlled Substances Act (CSA) e suas emendas. A versão mais recente do texto da USC pode ser acessada no *site* do US Government Printing Office: www.access.gpo.gov. Este *site* possui acesso a informações seletas do governo que provê uma lista com *links* para acesso a vários documentos públicos importantes, tais como o United States Code (USC). Você pode adquirir cópias impressas dos documentos por meio do *site*, porém, este também fornece documentos selecionados para acesso *on-line* em texto e/ou formato PDF.

3. Desde 1973, o CSA tem estado sob jurisdição da Drug Enforcement Administration (DEA) no Department of Justice. A DEA foi criada em 1973 pela união do BNDD (no Department of Justice) com a divisão Drug Investigation do US Customs Service (no Department of the Treasury). Era para ser uma “superagência” que coordenaria todos os esforços federais relacionados à fiscalização de narcóticos e drogas perigosas, incluindo abuso doméstico de drogas, desvios e contrabando internacional de drogas ilícitas nos Estados Unidos. A DEA foi posta no Department of Justice, assim teria acesso aos amplos recursos investigativos da Federal Bureau of Investigation (FBI) (2).
4. Os regulamentos da DEA que explicam as providências e aplicações do CSA (21 USC § 801 e seguintes) podem ser encontrados no Título 21 do Code of Federal Regulations (CFR). Assim como o USC, a última revisão do CFR pode ser acessada no *site* do US Government Printing Office fornecido. A informação adequada pode ser encontrada em 21 CFR § 1300 e adiante. Ao acessar o texto, será exigido que você peça cada parte do regulamento separadamente (p. ex., 21CFR1300, 21CFR1301, 21CFR1302, e assim por diante), porém a primeira seção, 1300, contém um índice bastante útil.
5. Na década de 1990, foi reconhecido que havia um problema nacional crescente de abuso de drogas da Lista II, a metanfetamina (também conhecida como *speed* ou *crank*). Além de ser uma alternativa menos cara à cocaína, a metanfetamina era mais fácil de se obter; a droga pode ser sintetizada em “laboratórios caseiros” (referidos como laboratórios clandestinos), utilizando-se precursores facilmente disponíveis, tais como efedrina, pseudoadrenalina e fenilpropanolamina, os quais não eram controlados naquela época (fármacos sem necessidade de receita médica), usados para tosse, resfriados e congestão. Como resultado, em outubro de 1996, o Congresso dos Estados Unidos aprovou o Comprehensive Metamphetamine Control Act. O propósito dessa lei era restringir o acesso às substâncias precursoras, solventes e reagentes químicos usados para fabricar a metanfetamina (2). Essa tentativa foi fortalecida mais adiante quando o Combat Methamphetamine Epidemic Act, de 2005 (Título VII do USA PATRIOT Improvement and Reauthorization Act de 2005, Lei Pública 109-177), foi aprovado em março de 2006 (4).

B. Leis estaduais

1. Todos os estados possuem leis e regulamentos similares aos descritos, porém os estados podem ter condições mais restritas que aquelas mencionadas nas leis federais.
2. Farmacêuticos devem seguir os regulamentos mais estritos, federais ou estaduais, aplicados ao seu local de atuação.

C. A informação dada neste capítulo é uma breve sinopse dos regulamentos federais de substâncias controladas que afetam as atividades gerais de prescrição dos farmacêuticos. Outras áreas de regulamento para essas substâncias, como exigências de segurança, exigências de inventário, descarte de substâncias controladas e programas de tratamento com narcóticos, estão fora do escopo deste texto.

1. Para informações mais completas sobre este assunto, consulte as seções apropriadas do Code of Federal Regulations (21 CFR §1300 e seguintes), o USC (21 USC. § 801 e seguintes), leis estaduais recentes de prática em farmácia, livros de referência em leis de farmácia e *sites* na internet acerca do assunto. Pelo fato de as leis e as regulamentações serem alteradas e atualizadas com frequência, é importante checar as leis e regulamentações vigentes.
2. A DEA Diversion Control Program mantém uma excelente fonte para farmacêuticos, estudantes de farmácia e técnicos em farmácia para assisti-los em seu entendimento e comprometimento com as cláusulas do CSA. Um manual chamado Pharmacist's Manual encontra-se disponível impresso ou no *site* <http://www.deaiversion.usdoj.gov/pubs/manuals/pharm2/index.htm>, acessado em dezembro de 2007. O Pharmacist's Manual explica os regulamentos aplicáveis em linguagem compreensível e inclui tabelas que fornecem comparações fáceis para as exigências das várias classes.

II. DEFINIÇÕES

A. No entendimento dos regulamentos relativos às substâncias controladas, é útil ter as definições de certos termos, conforme especificado pelo 21 USC § 802 e 21 CFR § 1300. As definições que seguem dão o sentido básico desses termos tal como encontrados nessas leis e regulamentações; na maioria dos casos, as definições são citadas para simplificar o que diz respeito à linguagem jurídica e para eliminar algumas redundâncias. Algumas delas estão incluídas aqui porque a sua utilização no CSA difere do sentido habitual do termo.

B. Definições

- 1. As substâncias controladas** são fármacos ou outras substâncias ou outros precursores imediatos que são especificados nas Listas I a V do CSA (5). São substâncias consideradas com potencial para abuso ou dependência física ou psicológica, incluindo narcóticos, calmantes, estimulantes, esteroides anabolizantes e alucinógenos. Descrições das Listas I a V com exemplos de fármacos são apresentadas na Seção IV deste capítulo. A lista completa dos medicamentos e substâncias está publicada em 21 CFR § 1308.
- 2. Narcóticos** incluem ópio, opiáceos, folhas de coca, cocaína, ecgonina e qualquer um dos seus sais, derivados e isômeros e preparações, misturas e produtos manipulados dessas substâncias (5). O CFR § 1300.1 disponibiliza uma extensa lista de fármacos entorpecentes, incluindo codeína, morfina, hidrocodeína, hidromorfina e oxicodona (6).
- 3. Substâncias calmantes ou estimulantes** são barbitúricos, anfetaminas, ácido lisérgico e qualquer um de seus sais, derivados e isômeros, bem como qualquer outra substância designada pelo Procurador Geral que tem potencial para abuso por causa do seu efeito calmante, estimulante ou alucinógeno (5). Exemplos de fármacos que foram acrescentadas à lista original pelo Procurador Geral incluem benzodiazepínicos, como alprazolam e diazepam; antidepressivos, como a metaqualona e o ácido gama-hidroxibutírico e fármacos estimulantes metilfenidato.
- 4. Maconha** inclui todas as partes da planta *Cannabis sativa*, incluindo sementes, resinas extraídas e todos os compostos, os sais, os derivados, as misturas e as preparações da planta (5).
- 5. Esteroides anabolizantes** são fármacos ou substâncias hormonais química e farmacologicamente relacionados à testosterona (6). O 21 CFR § 1300.1 disponibiliza cerca de duas páginas de substâncias listadas neste grupo.
- 6. Produtos químicos da Lista I*** são fármacos ou substâncias químicas especificados pelo Procurador Geral como produtos químicos precursores utilizados na fabricação ilegal de substâncias controladas. Estão incluídos efedrina, pseudoefedrina e fenilpropanolamina, que são precursores utilizados na síntese da metanfetamina; e ergotamina e ergonovina, que podem ser utilizadas para obter dietilamida do ácido lisérgico e alucinógenos similares (5).
- 7. Produtos químicos da Lista II*** são designados pelo Procurador Geral usados na fabricação ilegal de substâncias controladas. Estão incluídos solventes, como acetona, éter etílico e tolueno, oxidantes e agentes redutores, como o permanganato de potássio e iodo (5).
- 8. Medicamentos contendo substâncias listadas anteriormente*** são produtos que: (i) contêm efedrina, pseudoefedrina ou fenilpropanolamina e (ii) foram aprovados para distribuição sem necessidade de receita (venda livre) pela Federal Food, Drug and Cosmetic Act (4).
- 9.** Nesta Lei, o termo **pessoa** não está limitado a um indivíduo, mas inclui negócios, corporações, agências governamentais, associações e outras entidades jurídicas (6).
- 10. Um prescritor individual** pode ser um médico, um dentista, um veterinário ou outro indivíduo que estiver registrado ou licenciado pelo órgão jurisdicional adequado (normalmente o estado) para dispensar substâncias controladas ao longo de sua prática. Não inclui farmacêuticos, farmácias ou praticantes institucionais (6).
- 11. Um prescritor institucional** pode ser um hospital ou outra entidade (mas não um indivíduo) que seja registrado ou licenciado pela jurisdição adequada para dispensar substâncias controladas. Não são incluídas farmácias (6). É interessante que o CFR subdivide prescritores, como mostrado aqui, considerando que o USC apenas define a palavra “prescritor” e tem uma definição mais ampla, que inclui farmácias e também os cientistas que usam substâncias controladas na pesquisa e no ensino (5).
- 12. Um prescritor de nível médio** é um indivíduo que não é médico, nem dentista, nem veterinário, nem podólogo, sendo licenciado pela sua competência (p. ex., o governo estadual) para dispensar substâncias controladas. Exemplos incluem enfermeiros, enfermeiros parteiros, enfermeiros anestesiologistas e médicos assistentes (6). Privilégios e restrições específicas sobre a prescrição por profissionais de nível médio são definidos por cada estado.

*N. de T. Além das listas de substâncias ativas controladas, o United States Drug Enforcement Administration (DEA) também mantém listas de produtos químicos que são usados na fabricação de substâncias controladas ou drogas ilícitas.

13. O termo **dispensador** inclui prescritores (como definido anteriormente), farmácias e farmacêuticos que dispensam substâncias controladas (6).
14. O termo "**farmacêutico**" tem o significado usual, mas inclui também estagiários de farmácia trabalhando sob a supervisão de um farmacêutico (6).

III. REGISTRO DEA

- A. O CSA utiliza o meio de registro para regular todos os aspectos de narcóticos, estimulantes, calmantes, drogas alucinógenas, esteroides anabolizantes e produtos químicos utilizados para a fabricação ilegal de substâncias controladas (3). Para ajudar os agentes governamentais na administração e no cumprimento da legislação de substâncias controladas, todos os importadores, exportadores, fabricantes, distribuidores, pesquisadores, prescritores, farmácias, hospitais e instituições de ensino e pesquisa que lidam com substâncias controladas devem se registrar com a DEA. Na realidade, o 21 CFR § 1301.13 lista 10 diferentes classes de inscritos.
- B. Após o registro, a essas partes são emitidos números de matrícula DEA.
 1. Os inscritos devem registrar os seus números da DEA em todos os documentos que utilizam para a transferência ou distribuição de substâncias controladas até o consumidor final.
 2. Os números DEA são originais e únicos, contêm nove caracteres que são gerados por computador para conter dígitos de verificação que ajudam os farmacêuticos a identificar os números de inscrição inválidos e as ordens de prescrição de substâncias controladas fraudulentas.
- C. Médicos, hospitais, clínicas, farmácias e instituições de ensino estão incluídos na classe de registro Dispensing or Instructing. Essa classe usa formulário de pedido 224 DEA para registro inicial e 224a para a renovação, que é exigido a cada 36 meses (7).
- D. **Prescritores de substâncias controladas**
 1. Indivíduos que são registrados no DEA para prescrever substâncias controladas incluem os profissionais liberais e os profissionais de nível médio, como descrito na seção anterior, em definições.
 2. O número de registro na DEA do prescritor deve aparecer em qualquer receita médica ambulatorial para uma substância controlada.
 3. Muitos *softwares* de distribuição verificam automaticamente números de inscrição inválida quando novas prescrições de substâncias controladas são inseridas no computador. O farmacêutico ou o técnico de farmácia também podem verificar de forma manual um número de registro DEA inválido em uma ordem/prescrição médica, utilizando os passos a seguir.

Exemplo 3.1

DEA # AD5426817

1. O primeiro dígito deve ser uma letra: A, B ou F para prescritores e dispensadores, M para os profissionais de nível médio e P para os distribuidores.
2. O segundo dígito é quase sempre uma letra, mais especificamente, a primeira letra do último nome do inscrito. No caso supracitado, se o sobrenome do médico prescritor é Jones, a segunda letra de um número DEA válido seria J, de modo que o exemplo da DEA seria inválido. Se o inscrito é uma empresa com um nome que começa com um número, tal como "5th Avenue Farmácia", o segundo dígito deverá ser o número "9".
3. Da terceira à oitava posição do número DEA há números que são usados para calcular o número da nona posição, o dígito verificador.
 - a. Some o primeiro, terceiro e quinto dígitos: $5 + 2 + 8 = 15$.
 - b. Some o segundo, quarto e sexto e multiplique esta quantia por 2: $4 + 6 + 1 = 11 \times 2 = 22$.
 - c. Some os dois resultados: $15 + 22 = 37$.
 - d. O dígito da extrema direita do número verificador deve ser igual ao nono dígito do número DEA. Nesse exemplo, ambos os números são "7", assim o número DEA é um número válido.

E. Dispensadores de substâncias controladas

1. Embora os prescritores registrem-se individualmente, dispensadores, tais como farmacêuticos, não o fazem. Um farmacêutico que está dispensando substâncias controladas é considerado um agente de uma farmácia registrada.
2. Farmácias que encomendam, recebem, manipulam e distribuem substâncias controladas devem ser registradas no DEA e devem ter um número de registro DEA.
3. O número DEA das farmácias é necessário quando estas encomendam substâncias controladas dos fabricantes ou distribuidores (8). O número é impresso no Special DEA form 222 (Formu-

lário DEA especial 222), o qual (ou o seu equivalente eletrônico) é necessário para encomendar substâncias controladas da Tabela I ou II.

IV. LISTAS DE SUBSTÂNCIAS CONTROLADAS

- A.** As substâncias são divididas em cinco classes, Listas (*schedules*) I a V, com base no seu potencial para abuso. Substâncias da Lista possuem maior potencial para abuso e não aceitação para uso médico; medicamentos da Lista V têm o menor potencial para abuso. O CSA também permite que certas substâncias narcóticas listadas, quando combinadas com outros agentes terapêuticos, sejam excluídas de qualquer lista. Para ser excluído, o medicamento deve ter um potencial muito baixo para o abuso. Além disso, deve ser designado pela FDA como legalmente vendido no balcão (i.e., sem uma prescrição), o fabricante deverá solicitar e receber permissão da DEA para exclusão do produto de qualquer lista (9).
- B.** Uma sucinta, porém representativa, lista de fármacos e medicamentos nas diversas listas é disponibilizada nesta seção. Para uma lista oficial de todos os fármacos e medicamentos nas Listas de I a V, ver 21 CFR § 1308,11–1308.15. Na prática profissional, a maneira mais fácil de determinar a lista de um medicamento é olhar para a embalagem do medicamento; o CSA exige que o símbolo da lista (p. ex., C – II, C – III, e outros) seja impresso no rótulo do recipiente do produto fabricado (10).

1. Lista I

- a.** Alto potencial de abuso; considera-se que as substâncias dessa lista não apresentam uso médico aceitável nos Estados Unidos, assim como segurança aceitável quanto ao uso, mesmo sob supervisão médica (11). Portanto, as substâncias dessa classe não podem ser prescritas, dispensadas ou administradas. A DEA permite a pesquisa com essas substâncias, entretanto, exige uma autorização e um registro especial para tal (12).
- b.** Exemplos de drogas da Lista I incluem (13) os seguintes:
- (1) A heroína narcótica e mais de 70 outros entorpecentes listados.
 - (2) Drogas alucinógenas, como dietilamida do ácido lisérgico (LSD), mescalina, peiote, psilocibina, metilenodioxianfetamina (MDMA ou *ecstasy*).
 - (3) Maconha (tem sido utilizada para o tratamento de náuseas e vômitos associados à quimioterapia e para melhorar o apetite em pacientes com Aids). Apesar das leis que permitem o uso médico da maconha terem sido aprovadas por alguns estados, não é permitido pela lei federal.
 - (4) Depressores (calmantes), como a metaqualona e o ácido gama-hidroxibutírico (GHB)

2. Lista II

- a.** Elevado potencial para abuso, mas com uso médico aceito nos Estados Unidos; potencial para abuso que pode levar à dependência psicológica ou física grave (11). Substâncias da Lista II são tratadas de forma mais rigorosa do que as Listas III a V.
- b.** Exemplos de substâncias da Lista II incluem (14) os seguintes:
- (1) Todos os narcóticos, tais como codeína, morfina (p. ex., MS Contin), meperidina (p. ex., Demerol), hidromorfina (p. ex., Dilaudid), metadona (p. ex., Dolophine), oxiconona (p. ex., OxyContin) e fentanil (p. ex., Duragesic), quando não combinados com outro agente terapêutico.
 - (2) Alguns potentes agonistas narcóticos, mesmo quando em produtos combinados, como a oxiconona e comprimidos de paracetamol (p. ex., Percocet) e de ópio em pó, com supositórios de beladona.
 - (3) Codeína, morfina e vários outros produtos narcóticos combinados podem estar nas Listas II, III ou V, dependendo da quantidade de narcótico que o produto contém. Estes estão listados nas Listas III e V a seguir.
 - (4) Cocaína.
 - (5) Estimulantes, como anfetaminas (p. ex., Dexedrine e Adderall), metanfetamina (p. ex., Desoxyn) e metilfenidato (p. ex., Ritalin).
 - (6) Barbitúricos de ação curta, como amobarbital (p. ex., Amytal), pentobarbital (p. ex., Nembutal), e secobarbital (p. ex., Seconal), exceto quando em combinações ou na forma de supositório (estão, portanto, na Lista III) e alguns outros calmantes, como glutetimida.

3. Lista III

- a.** Menor potencial para abuso que substâncias das Listas I e II; uso médico aceito nos Estados Unidos; potencial de abuso que pode levar a moderada ou baixa dependência física ou dependência psicológica alta (11).
- b.** Exemplos de substâncias da Lista III incluem (15) os seguintes:

- (1) Narcóticos especificados combinados com outras substâncias terapeuticamente ativas não entorpecentes em que a quantidade de narcótico é restrita a um determinado nível. Vários exemplos comuns são disponibilizados aqui. Quando a quantidade de narcótico excede uma dada quantidade, o produto é colocado na Lista II.
 - (a) Codeína ou di-hidrocodeína em combinação com uma ou mais substâncias não narcóticas em que a quantidade máxima de codeína ou di-hidrocodeína é de 90 mg por unidade ou 18 mg/mL (90 mg por 5 mL) (p. ex., comprimidos de Tylenol com codeína, Synalgos-DC).
 - (b) Hidrocodona ou etilmorfina em combinação com uma ou mais substâncias não narcóticas em que a quantidade máxima de hidrocodona ou etilmorfina é de 15 mg por unidade ou 3 mg/mL (15 mg por 5 mL) (p. ex., Vicodin, Lortab, Hycotuss Expectorant).
 - (c) Morfina em combinação com uma ou mais substâncias não narcóticas em que a quantidade máxima de morfina é de 0,50 mg/mL (2,5 mg por 5 mL) ou por g.
 - (d) Ópio em combinação com uma ou mais substâncias não narcóticas em que a quantidade máxima de ópio é de 5 mg/mL (25 mg por 5 mL) ou por g (p. ex., Paregoric USP).
- (2) Todos os barbitúricos isolados ou em combinação não mencionados em outra lista. Exemplos incluem tiopental injetável usado para anestesia; barbitúricos de curta duração, como amobarbital, pentobarbital, e secobarbital quando em combinações ou em forma de supositório, além de alguns barbitúricos de duração intermediária, como butabarbital.
- (3) Certos estimulantes específicos, tais como benzanfetamina (p. ex., Didrex) e fendimetrazina (p. ex., Bontril).
- (4) Os esteroides anabólicos, tais como a testosterona, salvo exceções ou aqueles listados em outra lista.

4. Lista IV

- a. Menor potencial para abuso que substâncias da Lista III; em relação às substâncias da Lista III, o abuso dessa classe pode levar à dependência física ou psíquica limitada (11). Do ponto de vista do controle e da regulamentação, essas substâncias são tratadas da mesma maneira que os produtos da Lista III.
- b. Exemplos de substâncias da Lista IV incluem (16) os seguintes:
 - (1) Sedativos/hipnóticos especificados, como fenobarbital, hidrato de cloro, meprobamato e zolpidem (p. ex., Ambien).
 - (2) Os benzodiazepínicos, como o alprazolam (p. ex., Xanax) e lorazepam (p. ex., Ativan).
 - (3) Propoxifeno, quando formulado em um medicamento, isolado ou em combinação (p. ex., Darvon-N).
 - (4) Alguns estimulantes, como fentermina (p. ex., Ionamin) e dietilpropiona (p. ex., Tenuate).
 - (5) Substâncias diversas, como pentazocina (p. ex., Talwin).

5. Lista V

- a. Menor potencial para abuso entre os medicamentos de substâncias controladas (11). As substâncias nesta lista têm baixas quantidades de entorpecentes sempre em combinação com um ou mais fármacos não narcóticos (17). A maioria são supressores de tosse ou agentes antidiarreicos.
- b. Exemplos de substâncias da Lista V incluem (17) os seguintes:
 - (1) Narcóticos em combinação com outros fármacos, quando o montante do narcótico não excede o nível especificado. Mais comumente, os exemplos dados aqui são usados terapeuticamente como antitussígenos.
 - (a) codeína em concentração não maior que 2 mg/mL (10 mg por 5 mL) ou por g (p. ex., Guaiatuss AC).
 - (b) Di-hidrocodeína ou etilmorfina não superior a 1 mg/mL ou por g.
 - (2) A seguinte associação de medicamentos, geralmente utilizados como antidiarreicos, quando o montante do narcótico não excede o nível especificado:
 - (a) Ópio não superior a 1 mg/mL ou por g.
 - (b) Não mais do que 2,5 mg de cloridrato de difenoxilato (difenoxilato HCl) com não menos que 25 µg de sulfato de atropina por dose unitária (p. ex., Lomotil).

V.

REQUISITOS PARA PRESCRIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS CONTROLADAS

- A. Os requisitos federais para as prescrições de substâncias controladas são apresentados nesta seção. Estes são os requisitos da revisão do 21 CFR § 1300 de 1º de abril de 2006. Em virtude de alterações acontecerem de tempos em tempos, recomenda-se acessar a revisão mais atualizada. Conforme descrito no início deste capítulo, isso pode ser feito no *site* do U.S. Government Printing

Office. Leis estaduais sobre substâncias controladas podem acrescentar exigências adicionais. Além disso, as leis federais e estaduais sobre os elementos exigidos para todas as exigências de prescrições também se aplicam. Para obter informações sobre essas leis, consulte o Capítulo 1, Prescrições e ordens de medicação.

B. Todas as Listas Prescrições de medicamentos para todas as substâncias controladas possuem os seguintes itens (18):

1. Data de emissão.
2. Nome e endereço completo do paciente.
3. O nome do medicamento, concentração, forma farmacêutica, quantidade prescrita.
4. Instruções de utilização.
(**Nota:** Para os estados que limitam as prescrições de substâncias controladas para um abastecimento de 34 dias, a instruções de utilização devem ser específicas o suficiente para se apurar a quantidade necessária.)
5. Nome completo, endereço e número DEA do prescritor.
6. Para prescrições escritas em receita médica, a assinatura do prescritor.
7. Quando uma prescrição verbal não é autorizada (p. ex., Lista II), a prescrição deve ser escrita a caneta ou digitada. Embora a prescrição possa ser escrita por um representante do prescritor, o médico registrado é responsável pela prescrição, e ele deve assinar a prescrição.

C. Lista II Por causa do seu maior potencial de abuso, substâncias da Lista II têm requisitos adicionais.

1. Em geral, o dispensador deve ter uma **prescrição escrita ou digitada, assinada pelo prescritor**, no momento da distribuição. Entretanto, como indicado no Capítulo 1, as regulamentações federais permitem prescrições transmitidas oralmente, incluindo telefonemas, para os medicamentos da Lista II em situações de emergência, com certas condições (19):
 - a. A quantidade prevista é limitada ao montante necessário para o período de emergência.
 - b. A prescrição, contendo todas as informações necessárias, exceto a assinatura, é imediatamente passada para o papel.
 - c. O farmacêutico faz um esforço para verificar que a prescrição veio de um prescritor registrado se o médico prescritor não é seu conhecido.
 - d. O farmacêutico escreve sobre a face da prescrição temporária as palavras “Autorização para dispensação de emergência” e a data da prescrição verbal.
 - e. Um documento escrito e assinado deve ser recebido no prazo de sete dias (se enviado pelo correio, o carimbo do correio deve estar dentro do prazo de sete dias), e a prescrição assinada deve ser anexada à temporária.
2. Prescrições via fax são permitidas em situações não emergenciais, desde que ao farmacêutico seja dada a prescrição original assinada para a revisão antes da distribuição efetiva do medicamento controlado. Ordens por fax sem a prescrição original assinada são permitidas em determinadas práticas, como serviços de infusão IV, cuidados de longa duração e cuidados paliativos (19).
3. Reutilizações são proibidas (20).
4. O atendimento parcial de uma prescrição da Lista II é permitido, sendo que o restante pode ser concedido somente se ele puder ser efetuado no prazo de 72 horas.
 - a. Se isso não puder ser feito, o médico deve ser notificado.
 - b. Exceções são feitas para os pacientes em unidades de cuidados prolongados (LTCF) e para pacientes terminais; no entanto, o farmacêutico deve anotar na receita a expressão “paciente terminal” ou “paciente LTCF”.
 - c. No caso de atendimento parcial, o farmacêutico deve colocar no registro eletrônico ou na parte de trás da prescrição a data, a quantidade dispensada, a quantidade restante da prescrição e as iniciais ou a identificação do farmacêutico (21).
5. Embora não haja limitação federal, alguns estados têm a de quantidade (p. ex., um fornecimento por 34 dias ou 120 doses) sendo admitidas exceções em circunstâncias especiais (22).
6. Os requisitos referidos são aqueles do CFR § 1306; uma vez que a lei mais rigorosa (i.e., federal ou estadual) sempre se aplica, verifique os estatutos estaduais atualizados no seu local de prática.

D. Listas III e IV Fármacos e medicamentos das Listas III e IV têm menos potencial para abuso que substâncias da Lista II. Embora as substâncias da Lista II possuam maior potencial para abuso do que as da Lista IV, as substâncias dessas duas tabelas são tratadas da mesma maneira, com os mesmos requisitos e restrições.

1. Prescrições para esses medicamentos podem ser dadas por escrito, oralmente ou transmitidas por telefone ou fax (23).

2. Reutilizações são permitidas com um máximo de cinco reutilizações ou seis meses a partir da data da prescrição original (usar o critério que vier primeiro).
 - a. Registros de reutilizações devem ser mantidos e podem ser escritos sobre a prescrição ou em um registro de medicamento ou ainda gravado eletronicamente.
 - b. A informação que deve ser prontamente recuperável pelo número da prescrição inclui o nome, a forma farmacêutica e a quantidade dispensada, as datas da receita original e das reposições, bem como a identificação do farmacêutico (24).
3. Em um sistema de dois arquivos (descrito na Seção VII), um “C” vermelho não inferior a 1 centímetro de altura deve ser aplicado ao canto direito inferior das prescrições para substâncias das Listas III, IV e V. Os regulamentos DEA permitem abdicar do requisito “C vermelho” para as farmácias que utilizam sistemas de registro de informação eletrônico, que autoriza a identificação pelo número de prescrição e permite a recuperação dos documentos originais pelo nome do prescritor, o nome do paciente, o medicamento dispensado e a data do preenchimento (25). Verifique os estatutos estaduais atuais para determinar se o estado em que você atua possui esse padrão.
4. Embora não haja limitação federal, alguns estados têm a de quantidade (p. ex., abastecimento de 34 dias ou 120 doses [22]), mas alguns estados permitem exceções (p. ex., abastecimento de 90 dias) para medicamentos anticonvulsivantes que estão na Lista IV.

E. Lista V

1. Medicamentos da Lista V tem o menor potencial de abuso entre as substâncias controladas.
2. Existem alguns medicamentos nessa Lista determinada pela FDA que podem ser vendidos sem prescrição médica. Requisitos para a venda desses produtos são apresentados na próxima seção.
3. Para medicamentos dispensados em uma prescrição médica, a maioria dos requisitos são os mesmos das Listas III e IV. Uma exceção é o tratamento que necessita de reutilização. O CSA não aplica nenhuma restrição a reutilizações dos medicamentos listados na Lista V (24), portanto, estes são tratados como prescrições não listadas (i.e., um determinado número de reutilizações deve ser indicado, mas não há limite de tempo ou número).

VI.

REQUISITOS PARA A VENDA DE SUBSTÂNCIAS CONTROLADAS SEM RECEITA

- A. Para medicamentos da Lista V determinada pela FDA que podem ser vendidos sem prescrição, as seguintes restrições CSA se aplicam (26):
 1. Só podem ser dispensados por um farmacêutico (embora a transação em dinheiro ou a crédito poderá ser feita por alguém que não seja farmacêutico).
 2. O comprador deve ter pelo menos 18 anos, fornecer identificação e, quando necessário, comprovar a idade.
 3. Limitações de quantidade e frequência de compra:
 - a. Produto de ópio: 240 mL ou 48 unidades de dosagem pelo período de 48 horas. (A maioria desses produtos são antidiarreicos.)
 - b. Qualquer outra substância controlada: 120 mL ou 24 unidades pelo período de 48 horas. (A maioria desses produtos são antitussígenos que contêm codeína.)
 4. Exigências de manutenção dos registros incluem a data da compra, nome e quantidade do produto, nome e endereço do comprador, bem como nome ou iniciais do farmacêutico. Alguns estados também exigem a assinatura do comprador e do farmacêutico.
- B. Para produtos químicos listados (para uma descrição deles, consulte a Seção II, Definições), as seguintes restrições se aplicam (4):
 1. A venda desses produtos não se limita as farmácias ou farmacêuticos (i.e., podem ser vendidos em mercearias ou em lojas de mercadorias em geral, por revendedores via televendas [*mobile retail vendors*] ou por telefone ou correio). Os vendedores são regulamentados; devem receber formação adequada para a venda desses produtos e deve ser certificado junto ao Procurador Geral se os mesmos concluíram a formação devida.
 2. No varejo, os produtos devem ser colocados em uma área que não seja acessível aos clientes de forma direta.
 3. A venda deve ser para uso da pessoa, e o comprador deve fornecer um documento de identificação com foto.
 4. O vendedor deverá manter um registro eletrônico ou um diário de todas as vendas desses produtos.
 - a. O comprador deve assinar o diário e registrar a data e a hora da compra, bem como seu nome e endereço. O vendedor deve verificar os dados e garantir que ele corresponda às informações do cartão de identificação apresentado pelo comprador.
 - b. O vendedor deve anotar o nome e quantidade do produto adquirido.

- c. O diário deve conter um aviso aos compradores sobre as sanções aplicáveis às falsas declarações no diário de registros.
- d. O diário deve ser mantido por pelo menos dois anos após a última entrada.
- 5. Limitações de quantidade e frequência de compra:
 - a. Para os distribuidores de varejo, o limite diário de vendas por comprador é de 3,6 g de efedrina, pseudoefedrina ou fenilpropanolamina em termos de forma de base química.

Nota: como essas substâncias não são vendidas como bases químicas, mas na forma de sais, e que a quantidade de fármaco rotulada por unidade encontra-se na forma de sal, o limite diário em termos de unidades (p. ex., comprimidos ou cápsulas) é diferente para cada fármaco e cada sal. Por exemplo, o limite diário de **cloridrato** de pseudoefedrina em comprimidos de 30 mg é de 146 comprimidos (correspondente a 4.380 mg do cloridrato de pseudoefedrina e 3.600 mg da base pseudoefedrina), mas o limite diário de **sulfato** de pseudoefedrina é de 155 comprimidos (correspondente a 4.650 mg de sulfato de pseudoefedrina, mas os mesmos 3.600 mg da base de pseudoefedrina). O *site* do DEA contém tabelas que mostram as quantidades diárias permitidas em termos de números de comprimidos de vários fármacos e suas concentrações.

Fenilpropanolamina: A FDA considerou que este medicamento é impróprio para uso humano e emitiu a retirada do mercado de medicamentos de uso humano que contenham essa substância. Hoje em dia, encontra-se disponível, ainda sob prescrição, apenas para uso veterinário.
 - b. Para encomendas pelo correio, o limite é de 7,5 g de vendas por cliente por um período de 30 dias.
 - c. Todas as formas farmacêuticas não líquidas (p. ex., comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, etc.) devem estar em embalagens tipo *blister* de duas unidades (4).

VII. MANUTENÇÃO DOS REGISTROS DE SUBSTÂNCIAS CONTROLADAS

- A. Embora diferentes restrições se apliquem a medicamentos com base na sua classificação por listas, farmacêuticos registrados devem fazer os registros tanto da receita quanto da entrega de todas as substâncias controladas. Eles devem ser mantidos por um período mínimo de dois anos (25). As especificidades dos requisitos de inventário podem ser encontradas em 21 CFR § 1304.11.
- B. As substâncias controladas devem ser inventariadas a cada dois anos (27). Embora um inventário permanente não seja exigido pela DEA, existem alguns casos em que um registro desses seria tão prático como um procedimento de controle de qualidade. Um exemplo seria as substâncias controladas a granel, utilizadas para manipulação. Uma vez que a quantidade inicial da substância no recipiente é conhecida, se a cada retirada um registro preciso dessa quantidade é mantida, a quantidade restante no recipiente pode ser facilmente determinada.
- C. Pelo fato de terem o maior potencial para abuso entre as substâncias de uso médico, substâncias da Lista II são diferenciadas. Registros e inventários desses medicamentos devem ser mantidos em separado (25). Eles devem ser ordenados em formulários especiais para narcóticos, DEA Form 222 (28).
 - 1. Estes são formulários em triplicata que são solicitados ao DEA pela farmácia. Eles possuem número de série impresso com o nome e endereço da farmácia e o seu número de inscrição. Em novembro de 2007, a DEA propôs uma mudança de regra para 21 CFR Part 1305 que implanta um formulário novo, único e mais fácil, que teria características de segurança melhores (29). A proposta foi publicada em 27 de novembro de 2007, Federal Register; consulte as normas vigentes da DEA para o formulário oficial.
 - 2. Eles devem ser preenchidos com caneta ou datilografados/digitados, com um item de produto por linha, e o número total de linhas utilizadas deve ser listado na parte inferior do formulário. O nome e o endereço do fornecedor a quem a prescrição é dirigida também devem ser escritos ou digitados no formulário.
 - 3. O formulário deve ser datado e assinado pelo farmacêutico autorizado pela DEA a assinar tais documentos para a farmácia registrada (28).
- D. Para medicamentos de outras listas, as faturas devem ser mantidas para documentar a sua recepção na farmácia. Como indicado, elas devem ser mantidas por um período mínimo de dois anos (25).
- E. As farmácias também devem seguir as exigências de manutenção dos registros para dispensação de medicamentos e substâncias controladas.
 - 1. O CSA requer o seguinte sobre registros de dispensação (8):
 - a. Nome e endereço do paciente.
 - b. Data da dispensação.

- c. Nome, dosagem e quantidade do produto dispensado.
- d. Nome ou iniciais do dispensador.
- 2. Os farmacêuticos podem optar por arquivar as prescrições de substâncias controladas em um sistema de 2 ou 3 arquivos, como descrito aqui. Esses sistemas são projetados de modo que prescrições de substâncias listadas possam ser facilmente identificadas e recuperadas. Por causa do maior potencial de abuso de drogas da Lista II, essas prescrições devem ser mantidas em separado ou, se arquivadas com outras prescrições, elas devem ser identificadas com facilidade (25).
 - a. Sistema de três arquivos:
 - (1) Prescrições de substâncias da Lista II ficam em um arquivo.
 - (2) Prescrições de substâncias das Listas III a V ficam em um segundo arquivo.
 - (3) Todas as prescrições de substâncias não controladas ficam em um terceiro arquivo.
 - b. Sistema de dois arquivos, Opção A:
 - (1) As prescrições de substâncias da Lista II ficam em um arquivo separado.
 - (2) Prescrições de substâncias das Listas III a V ficam arquivadas com prescrições de substâncias não controladas. As prescrições de substâncias das Tabelas III a V devem ser distinguidas das prescrições de substâncias não tabeladas por terem um “C” vermelho de uma polegada*, no canto inferior direito do documento. Essa marcação permite aos agentes da lei, quando estão inspecionando os registros da farmácia, distinguir facilmente as prescrições para as substâncias controladas. Como mencionado, os regulamentos DEA permitem abdicar do “C vermelho” para as farmácias que o sistema de registro de informações eletrônicas permite a identificação pelo número de prescrição/receita e disponibiliza a recuperação dos documentos originais pelo nome do médico prescritor, nome do paciente, medicamento dispensado e data de preenchimento (25). Verifique os estatutos estaduais atuais do seu estado que determinam os requisitos para o seu local de prática.
 - c. Sistema de dois arquivos, Opção B:
 - (1) Prescrição das Listas II a V são arquivadas em conjunto, mas separadas dos pedidos de prescrição para os produtos não controlados. Em prescrições de produtos das Listas III a V deve constar um “C” vermelho de uma polegada, no canto inferior direito do documento de receita. Isso é para permitir a fácil distinção entre as prescrições das Listas III a V e as prescrições de substâncias da Lista II. Como afirmado, a mesma dispensa do “C” vermelho é permitida para as farmácias que utilizam registro de informações eletrônico.
 - (2) Prescrições para os produtos não controlados estão em um arquivo separado.

VIII.

ROTULAGEM DE PRESCRIÇÕES PARA SUBSTÂNCIAS CONTROLADAS

- A. Os requisitos federais para a rotulagem de substâncias controladas são fornecidos em 21 CFR § 1.306, Lista II, as exigências, na Subseção 14 e Listas III – V, na Subseção 24 (30, 31). Esses requisitos são resumidos aqui. As leis estaduais podem requerer exigências adicionais.
 - 1. Data da dispensação (data da dispensação inicial para as Listas III, IV e V).
 - 2. Nome e endereço da farmácia.
 - 3. Identificação da prescrição ou número de série.
 - 4. Nome do paciente.
 - 5. Nome do médico prescritor.
 - 6. Instruções de uso e advertências, se houver.
 - 7. Um rótulo de transferência federal é necessário para prescrição de substâncias das Listas II a IV, mas não para a Lista V. Tal etiqueta determina:
Atenção: A lei federal proíbe a transferência deste fármaco para qualquer pessoa que não seja o paciente para quem foi prescrito (32).
- B. Observe que, embora os requisitos federais de rotulagem de substâncias controladas não exijam o nome e a concentração do medicamento dispensado, estas são exigências para os rótulos de prescrição geral, na maioria dos estados. Consulte o Capítulo 2, Rotulagem de medicamentos, para obter maiores informações sobre a rotulagem de receitas.

*N. de T. Uma polegada equivale a 2,54 cm.

IX. OUTROS REQUISITOS

Como dissemos no início deste capítulo, os dados supracitados fornecem uma visão geral dos requisitos para a comercialização de substâncias controladas na farmácia. As especificidades de registro, armazenamento e segurança, registros de estoque, formulários de pedido, transferência de receitas, programas de desintoxicação, registros institucionais exigidos e tabelas completas para medicamentos estão além do escopo deste livro. Para mais informações, consulte as revisões atuais nas seções apropriadas do Code of Federal Regulations, o USC, leis estaduais de prática em farmácia e/ou livros de referência sobre o direito da farmácia.

Referências

1. DEA Genealogy. <http://www.usdoj.gov/dea/agency/genealogy.htm>. Acessado em dezembro de 2007.
2. A tradition of excellence, the history of the DEA from 1973 to 2003. <http://www.usdoj.gov/dea/history.htm>. Acessado em dezembro de 2007.
3. Fink JL III, Vivian JC, Bernstein IBG. Pharmacy law digest, 39th ed. St. Louis: Facts and Comparisons, Inc, 2005; 127.
4. General Information Regarding the Combat Methamphetamine Epidemic Act of 2005 [Title VII of Public Law 109-177]. <http://www.deadiversion.usdoj.gov/meth/index.html>. Acessado em dezembro de 2007.
5. 21 USC §802.
6. 21 CFR §1300.1
7. 21 CFR §1301.13.
8. 21 CFR §1304.22.
9. 21 CFR §1308.21.
10. 21 CFR §1302.03.
11. 21 USC §812(b).
12. Pharmacist's manual, schedule of controlled substances. <http://www.deadiversion.usdoj.gov/pubs/manuals/pharm2/index.htm>. Acessado em dezembro de 2007.
13. 21 CFR §1308.11.
14. 21 CFR §1308.12.
15. 21 CFR §1308.13.
16. 21 CFR §1308.14.
17. 21 CFR §1308.15.
18. 21 CFR §1306.05.
19. 21 CFR §1306.11.
20. 21 CFR §1306.12.
21. 21 CFR §1306.13.
22. Fink JL III, Vivian JC, Bernstein IGB. Pharmacy law digest, 39th ed. St. Louis: Facts and Comparisons, Inc, 2005; 150.
23. 21 CFR §1306.21.
24. 21 CFR §1306.22.
25. 21 CFR §1304.04.
26. 21 CFR §1306.26.
27. 21 CFR §1304.11.
28. 21 CFR §1305.11-1305.12.
29. *Federal Register*, vol. 72, No. 227/November 27, 2007/Proposed rules; 66,118-66,122.
30. 21 CFR §1306.14.
31. 21 CFR §1306.24.
32. 21 U.S.C. §825(c).

Prazo de Validade

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Regulamentação do prazo de validade

Dificuldades para determinar o prazo de validade

Prazo de validade de medicamentos industrializados dispensados pelo farmacêutico

Prazos de validade para preparações farmacêuticas manipuladas

Resumo

I.

DEFINIÇÕES

- A. Prazo de validade*:** É a data colocada no rótulo de um medicamento pelo **fabricante** ou distribuidor do produto. A USP define a data de validade da seguinte maneira:

O prazo de validade identifica o tempo durante o qual o artigo deve cumprir as exigências da monografia farmacopeica, desde que seja mantido nas condições de armazenagem prescritas. O prazo de validade limita o tempo durante o qual o artigo pode ser dispensado ou usado. Onde um prazo de validade está indicado apenas em termos de mês e ano, este corresponde ao último dia do mês indicado (1).

- B. Prazo de validade**:** É a data colocada no recipiente de dispensação pelo farmacêutico ou pelo técnico de farmácia. De acordo com a USP:

1. “O dispensador deverá colocar no rótulo da embalagem** uma data limite de utilização do artigo pelo paciente com base em qualquer informação fornecida pelo fabricante e pelo General Notices and Requirements (Avisos Gerais e Requisitos desta Farmacopeia). O uso além da data colocada no rótulo não deve ser posterior ao prazo de validade do recipiente do fabricante” (1).
2. “O prazo de validade é a data após a qual um artigo não deve ser utilizado” (1).

- C.** Deve-se notar que essas definições usam o termo “artigo”, o qual é definido na USP como “um item para o qual existe uma monografia, caso seja uma substância ou uma preparação oficial (2)”. Portanto, tecnicamente, tais definições só se aplicam aos artigos oficiais USP. Na prática, elas são generalizadas para incluir substâncias ativas não oficiais, produtos, preparações, nutrientes e suplementos alimentares.

*N. de T. Do inglês, *expiration date*.

**N. de T. Do inglês, *beyond-use date*. No Brasil, não é costume usar termos diferentes para indicar prazos de validade; dessa forma, nesta tradução optamos por usar apenas o termo “prazo de validade”, tanto para designar os determinados pelos fabricantes industriais (*expiration date*) como os utilizados para qualquer produto fracionado ou manipulado (*beyond-use date*).

- D. Como pode ser visto na definição da USP da palavra “artigo”, o General Notices faz distinção entre substâncias e preparações oficiais. “Substâncias oficiais” são todos os componentes das formas farmacêuticas, incluindo substâncias ativas e excipientes farmacêuticos. Os excipientes são componentes inativos da formulação, como edulcorantes, conservantes, aglutinantes de comprimidos, entre outros. Uma “preparação oficial” é uma forma farmacêutica acabada, o medicamento ou a preparação (2). A palavra oficial significa que essas entidades possuem uma monografia na USP ou no National Formulary (NF). A USP e o NF são livros separados, mas estão contidos no mesmo volume, a USP-NF (2). Em geral, a USP contém monografias das substâncias ativas, enquanto o NF contém monografias dos excipientes farmacêuticos.
- E. Visto que diferentes legislações são aplicadas a formas farmacêuticas industrializadas e manipuladas, os capítulos da USP empregam diferentes termos para distinguir entre essas entidades: em geral, o termo “produto” é usado para se referir a um medicamento industrializado, e o termo “preparação” é usado para formas farmacêuticas manipuladas. Você notará que este livro também usa essa convenção para os termos.

II. REGULAMENTAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE*

A. Produtos farmacêuticos industrializados e suas matérias-primas em suas embalagens originais

1. Antes do final dos anos 1960, com exceção da insulina e de antimicrobianos, a maioria das embalagens comerciais de medicamentos não apresentava prazo de validade. Era comum encontrar medicamentos prescritos nos serviços das farmácias que tinham de 20 a 30 anos. Isso mudou de forma gradual durante os anos 1970, de maneira que, em 28 de setembro de 1978, regulamentações da Boas Normas de Fabricação exigiram prazos de validade em quase todos os medicamentos industrializados.
2. Produtos industrializados são regulamentados por leis federais pelo fato de serem comercializados entre estados. Os critérios para estabelecimento de prazos de validade para esses produtos são encontrados na 21 CFR § 211.137. Esta afirma:
 - (a) Para assegurar que um medicamento satisfaça as especificações de identidade, concentração, qualidade e pureza no momento do uso, deverá conter um prazo de validade determinado por meio de testes de estabilidade descritos em Sec. 211.166.
 - (b) Prazos de validade devem estar relacionados com as condições de armazenamento indicadas no rótulo, conforme determinado por estudos de estabilidade descritos em Sec. 211.166 (3).
3. O General Notices da USP contém a seguinte declaração sobre os critérios de estabelecimento de prazos de validade:

O rótulo de um medicamento ou um suplemento dietético ou nutricional deve conter um prazo de validade. Todos os artigos devem exibi-lo de forma clara para que ele possa ser lido por um indivíduo comum, em condições habituais de compra e uso (1).
4. Atualmente, as únicas exceções quanto à exigência desses prazos em produtos farmacêuticos são para aqueles medicamentos de venda livre ou suplementos alimentares acondicionados em recipientes para venda no varejo em que não há limitação de dose e o produto tenha demonstrado ser estável (com base nos dados de estabilidade) por, pelo menos, três anos, nas condições de armazenamento recomendadas (1,3).
5. Observe que tanto as exigências da USP quanto as do CFR são para produtos farmacêuticos e não para fármacos ou outras substâncias químicas; embora a maioria dos fármacos e muitos excipientes farmacêuticos sejam rotulados com prazos de validade, alguns não o são. Quando eles são usados no processo de fabricação, o fabricante analisa os ingredientes antes do uso. Em virtude da maioria das farmácias não terem tal capacidade de análise, verifica-se que julgamento científico e profissional e bons procedimentos são necessários quando se lida com esses ingredientes.
 - a. Quando possível, adquira as matérias-primas com prazos de validade.
 - b. Para as matérias-primas que não têm prazo de validade, rotule o recipiente com a data de quando você recebeu do fornecedor e desenvolva especificações escritas razoáveis para o período de tempo em que a substância pode ser mantida e usada na manipulação.

*N. de T. No Brasil, para que sejam cumpridas as exigências legais, deve-se consultar: Resolução nº 328, de 22 de julho de 1999, que dispõe sobre os requisitos exigidos para a dispensação de produtos de interesse à saúde em farmácias e drogarias, e RDC nº 33 da Anvisa/MS, de 19 de abril de 2000, que aprova o regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos, bem como seus anexos. A regulamentação sobre prazos de validade é de responsabilidade da Vigilância Sanitária Federal.

- c. Para todas as matérias-primas, solicite um certificado de análise do fornecedor. Tais certificados dão informações úteis, como prazos de validade, datas de novos testes ou datas de liberação do controle de qualidade. Se a data de novos testes é fornecida, você pode contatar o fornecedor a partir desse dia a fim de determinar se o prazo de validade pode ser prorrogado em função da recente análise realizada sobre esse lote. Para datas de liberação do controle de qualidade, o fornecedor deverá ter políticas de estipulação de prazos de validade (p. ex., um ano após a liberação) que assegurem as especificações declaradas no certificado de análise.

B. Medicamentos acondicionados, rotulados e dispensados por meio de prescrições*

1. Já que a dispensação dos medicamentos prescritos aos pacientes é regulamentada por uma lei estadual, os requisitos de prazo de validade da maioria dos frascos usados na dispensação são regulamentados por estatutos estaduais. A NABP Model Rules for the Practice of Pharmacy recomenda que um prazo de validade seja incluído no rótulo (4). Como resultado, muitos estados adotaram esse padrão. Verifique os regulamentos do estado em que você está praticando para obter informações sobre os requisitos para a rotulagem de recipientes com prazo de validade.
2. Como citado na seção de definições, o General Notices da USP declara que o dispensador (inclusive os farmacêuticos e médicos) deve rotular um recipiente prescrito com um prazo de validade (1).
3. Uma área em que a lei federal tem jurisdição para regulamentar a rotulagem de prescrições é para medicamentos dispensados para pacientes em casas de repouso; o Code of Federal Regulations especifica que as exigências da FDA e da USP sejam seguidas para prescrições dispensadas aos pacientes de casas de repouso e nas instalações de enfermagem especializadas. Portanto, as prescrições para esses pacientes devem ser rotuladas com prazos de validade.
4. Mesmo quando não é exigido por lei, a maioria dos farmacêuticos tem consciência de que os rótulos de todos os recipientes de medicamentos prescritos devem incluir prazos de validade, pois eles sabem que é sua responsabilidade profissional informar aos usuários uma data após a qual um medicamento pode não ter mais a potência declarada no rótulo. É bem sabido que muitos pacientes mantêm alguma porção não usada de seus medicamentos prescritos no caso de precisarem deles no futuro, o que levaria ao uso sem conhecimento de que o prazo de validade está vencido, caso o recipiente não fosse rotulado com tal prazo.
5. Muitos programas de dispensação colocam um prazo de validade de um ano em todos os rótulos de prescrições de forma automática. O farmacêutico ou o técnico de farmácia deve verificar se a data está dentro do prazo de validade indicado do recipiente original do produto dispensado. Tal como referido na seção de definições, quando um prazo de validade é dado apenas com mês e ano, isso significa que o prazo de validade previsto é o último dia do determinado mês (1).

III.

DIFICULDADES PARA DETERMINAR O PRAZO DE VALIDADE

- A. Atribuir prazos de validade é uma questão complexa, pelo fato de que estamos lidando com moléculas do fármaco, com muitos grupos funcionais reativos, vários ingredientes farmacêuticos adicionados, recipientes de dispensação e de fechamento e diferentes condições de armazenamento e uso. Embora a segurança do paciente e da terapia sejam de primordial importância, estes devem ser equilibrados diante de preocupações econômicas e ecológicas; não queremos descartar sem necessidade medicamentos que ainda possuem potência declarada.
- B. Um grande obstáculo para a atribuição e a rotulagem de medicamentos dispensados com prazo de validade tem sido a falta de informação adequada ao farmacêutico sobre a estabilidade. A questão é: como o farmacêutico deveria determinar um prazo de validade sem o benefício de estudos sobre estabilidade é conduzido com o medicamento no recipiente de dispensação armazenado em um ambiente doméstico não controlado?
- C. Esse problema foi reconhecido pela Resolução nº 11, em 1990, na United States Pharmacopeial Convention.

A United States Pharmacopeial Convention é incentivada a explorar juntamente com a FDA o desenvolvimento de mecanismos pelos quais os dados e informações confiáveis possam ser gerados para estabelecer cientificamente os prazos de validade de produtos fracionados (5).

*N. de T. Dispensação de produtos de venda sob prescrição. Nos Estados Unidos, os medicamentos de venda sob prescrição são dispensados em embalagens especiais preenchidas na própria farmácia, que contêm apenas o número de unidades da forma farmacêutica prescrita, e não em embalagens industriais fixas e pré-prontas. Os medicamentos são separados de frascos múltiplos e acondicionados em frascos especiais para esse fim, recebendo um rótulo elaborado individualmente para cada prescrição/paciente. Esse produto não é acompanhado da bula do fabricante. A prescrição fica retida e arquivada na farmácia. Recipientes para dispensação são aqueles que contêm apenas o número de unidades da forma farmacêutica prescrita.

- D.** A USP tem tomado a iniciativa de abordar tal preocupação. Estudos têm sido realizados por ela e por fabricantes de produtos farmacêuticos; conferências das partes interessadas têm sido realizadas, e o Pharmacopeial Forum da USP tem sido usado como um meio para a troca de ideias e de informações solicitadas por farmacêuticos, órgãos reguladores, organizações profissionais de farmácia e a indústria farmacêutica. Enquanto o processo está em curso, o consenso atual pode ser visto nos General Notices e General Chapters da USP, conforme resumido aqui.
1. Os fabricantes têm a responsabilidade de levar ao farmacêutico a informação necessária a ser utilizada na atribuição dos prazos de validade e, como indicado anteriormente, o dispensador tem de usar qualquer informação fornecida pelo fabricante na atribuição de um prazo de validade (1).
 2. A USP afirma que, para qualquer artigo que necessite de um prazo de validade (o que inclui quase tudo que é dispensado em uma prescrição médica), deve ser dispensado apenas em um recipiente rotulado com o prazo de validade, e o produto dispensado deve estar dentro desse prazo (1). Isso tem implicações para as farmácias de instituições ou de cuidados a longo prazo, pois os medicamentos não utilizados que são devolvidos à farmácia não devem ser misturados aos produtos que têm um prazo de validade diferente (especialmente mais longa).
 3. Os farmacêuticos são lembrados de usar ética profissional ao utilizar a informação disponível para determinar prazos de validade.
 - a. Para produtos que exigem a reconstituição antes do uso, as recomendações do fabricante no rótulo do produto devem ser seguidas.
 - b. Para todos os outros produtos, os farmacêuticos são instruídos a levar em consideração os seguintes fatores:
 - (1) A natureza do fármaco.
 - (2) As características do recipiente utilizado pelo fabricante e o prazo de validade no rótulo do produto.
 - (3) As propriedades do recipiente de dispensação.
 - (4) As condições de armazenamento previstas para o produto durante o tempo de uso, incluindo quaisquer condições incomuns às quais possa ser exposto.
 - (5) A previsão do tempo durante o qual o produto será usado (1).
 4. Para medicamentos industrializados, aos farmacêuticos são dadas orientações a serem usadas na atribuição dos prazos de validade, as quais são baseadas no tipo de embalagem de dispensação usada: embalagens de doses múltiplas, embalagens de doses unitárias e embalagens personalizadas de medicamentos*. Estas são descritas na próxima seção.
 5. Aos farmacêuticos também são dadas orientações para a determinação de prazos de validade das preparações manipuladas. Estas são descritas na Seção V.

IV.

PRAZO DE VALIDADE DE MEDICAMENTOS INDUSTRIALIZADOS DISPENSADOS PELO FARMACÊUTICO

A. Embalagens de doses múltiplas

1. Para medicamentos prescritos dispensados em embalagens de doses múltiplas, a USP permite a utilização do prazo de validade do fabricante ou um ano a partir da data em que o medicamento é dispensado, sendo escolhido o que ocorrer primeiro (1).
 - a. Lembre-se que essa é a duração **máxima** permitida e que os fatores citados devem ser considerados, incluindo o fármaco, o recipiente e as condições de armazenamento.
 - b. O farmacêutico deve estar consciente das condições de armazenamento recomendadas para um medicamento. Muitos produtos necessitam de armazenamento em temperatura ambiente controlada. Portanto, é prudente ser cuidadoso com os prazos de validade quando um produto é dispensado em clima quente, principalmente quando não se pode garantir o seu armazenamento sob condições controladas. (Tenha em mente que, quando uma monografia da USP ou o rótulo do medicamento especifica condições de temperatura e umidade de armazenamento e distribuição, isso inclui o transporte e envio de produtos dispensados aos pacientes [1].) Além disso, muitos comprimidos e cápsulas são sensíveis à umidade, e distribuí-los em um frasco de prescrição, embora isso seja classificado como um recipiente vedado, pode diminuir sua vida útil, sem contar as vezes que o paciente abrirá e fechará o recipiente dispensado, expondo assim o medicamento à atmosfera. Todos esses fatores devem ser considerados na atribuição de prazos de validade.
 - c. Embora seja satisfatório usar o tempo máximo permitido, quando o medicamento é dispensado em sua embalagem comercial original o paciente armazenará o produto conforme

*N. de T. Do inglês, *customized patient medication packages*.

as instruções, uma exceção seria um fármaco volátil como nitroglicerina. Mesmo que este medicamento seja dispensado no seu recipiente de vidro original, ele vai perder a potência com o tempo, à medida que o paciente abre e fecha o frasco para retirar as doses.

- d. *Softwares* para dispensação que automaticamente elaboram rótulos para medicamentos prescritos com prazos de validade de um ano a contar da data de dispensação devem ser usados com cuidado; o prazo de validade do fabricante deve sempre ser consultado, e um curto prazo deve ser impresso no rótulo da prescrição, quando tal se justifique, quer seja pela validade do produto ou por um dos fatores identificados anteriormente.
2. A USP especifica que as instalações em que os medicamentos são embalados e armazenados precisam ter uma temperatura que não exceda a temperatura cinética média de 25°C. Registros de temperatura devem ser mantidos pela farmácia (1). Uma explicação e um exemplo de cálculo de temperatura cinética média são encontrados no Capítulo 7 deste livro, e uma discussão das temperaturas de armazenamento da USP é encontrada no Capítulo 13.
3. Para proteger de modo adequado o produto da umidade ou infiltração de umidade, as embalagens de plástico devem fornecer proteção melhor da que é dada pelo cloreto de polivinila (1). Para recipientes de doses múltiplas, essas especificações podem ser atendidas usando recipientes herméticos.

B. Recipientes de dose única e unitária para formas farmacêuticas não estéreis

1. Para formas farmacêuticas sólidas e líquidas não estéreis dispensadas em recipientes de dose única ou unitária, a USP permite o uso de prazo de validade do fabricante ou um ano a partir da data em que o medicamento é acondicionado, sendo escolhido o que ocorrer primeiro (1).
 - a. Prazos de validade estendidos são permitidos se o rótulo do produto permitir ou se estudos de estabilidade independentes tenham sido realizados e justifiquem um prazo maior (1).
 - b. Repare que essa recomendação usa a data de **acondicionamento**, enquanto para embalagens de dose múltipla utiliza-se a data de **dispensação**. Tais recomendações supõem que medicamentos são acondicionados em embalagens de dose múltipla e dispensados naquele momento, enquanto para embalagens de dose unitária o acondicionamento é frequentemente realizado antes do ato da dispensação.
2. Todas as outras considerações expressas para embalagens de doses múltiplas também se aplicam às de doses únicas ou unitárias. De especial interesse para esse tipo de embalagem é a exigência de que os materiais de embalagem plásticos deem proteção melhor contra infiltração de umidade que os de cloreto de polivinila; o dispensador deve confirmar que os materiais utilizados para este tipo de embalagem atendem a essa especificação.
3. **Existem alguns critérios adicionais**
 - a. Além do critério de temperatura, há um critério de umidade relativa máxima para as formas farmacêuticas sólidas e líquidas não estéreis reacondicionadas em recipientes de dose unitária. Tais produtos devem ser reacondicionados e armazenados sob condições especificadas na monografia do produto ou, se a monografia não especifica as condições, estas devem ser controladas em temperatura ambiente com umidade relativa do ar não superior a 60% (6).
 - b. O Capítulo <681> da USP também proíbe o reprocessamento de embalagens de doses unitárias. Em outras palavras, o dispensador não pode remover unidades de dosagem de uma embalagem de dose unitária (como um *blister*) e colocá-la em outra embalagem de dose unitária. No entanto, uma embalagem de dose unitária pode ser transferida entre as embalagens secundárias (tal como um carrinho gaveteiro para o transporte de doses unitárias de cápsulas e comprimidos), desde que o prazo de validade seja mantido (6).

C. Embalagens personalizadas de medicamentos (6)

1. Embalagem personalizada de medicamentos, ou *patient med pak*, é uma forma de acondicionamento preparada pelo farmacêutico ou o técnico de farmácia para um paciente específico. Essa modalidade é composta por uma série de embalagens ou recipientes que contêm duas ou mais formas farmacêuticas sólidas orais. O propósito desse tipo de acondicionamento é auxiliar na adesão do paciente, visto que cada pacote ou recipiente é rotulado com o dia e a hora em que o seu conteúdo deve ser administrado.
2. A USP tem recomendações específicas de rotulagem dessas embalagens. Estas podem ser encontradas na USP, Capítulo <681>, Repacking into Single-Unit containers and Unit-Dose Containers for Nonsterile Solid and Liquid Dosage Forms.
3. No que diz respeito à atribuição do prazo de validade para embalagens personalizadas, o Capítulo <681> orienta que a data não seja maior que o prazo de validade mais curto de qualquer uma das formas farmacêuticas ou que não seja maior que 60 dias a contar da data de sua elabo-

ração e que não ultrapasse o prazo de validade mais curto impresso no recipiente original do fabricante para qualquer uma das formas farmacêuticas contidas na embalagem.

4. O Capítulo (681) também contém exigências para os materiais de embalagem do *patient med paks*: a menos que haja condições de embalagem mais rigorosas para as unidades contidas no *patient med pak*, os materiais para estes devem atender as especificações para as embalagens de dose única ou unitárias de Classe B única conforme descrito no Capítulo (661) da USP, Containers – Plastics, e (671), Containers – Performance Testing. Farmacêuticos que recondicionam doses únicas ou unitárias ou *patient med paks* devem consultar os capítulos aplicáveis da USP para obter informações completas sobre os materiais de embalagem e exigências de armazenamento e embalagem.

V.

PRAZOS DE VALIDADE PARA PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS MANIPULADAS

- A. O General Notices da USP determina que as preparações farmacêuticas manipuladas devem ser rotuladas com um prazo de validade. As orientações para atribuir esses prazos a preparações farmacêuticas não estéreis manipuladas são fornecidas na USP General Notices e no Capítulo (795), Pharmaceutical Compounding–Nonsterile Preparations. Estes afirmam o seguinte:

O prazo de validade é a data após a qual uma preparação manipulada não deverá ser utilizada e é determinado a partir da data na qual a preparação é manipulada. Pelo fato de que preparações manipuladas são destinadas à administração imediata ou seguida de um curto período de armazenamento, seu prazo de validade pode ser atribuído com base em critérios diferentes dos aplicados ao se atribuir prazos de validade para medicamentos industrializados (7).

- B. Ao aplicar tais normas, é importante ter em mente as regras gerais para a atribuição dos prazos de validade, as quais indicam que se deve levar em conta a natureza do fármaco ou fármacos envolvidos, as características do recipiente de preparação e as condições de armazenamento esperadas.
- C. Antes de manipular qualquer produto farmacêutico, deve-se consultar a literatura disponível para obter informações sobre a estabilidade.
 1. Numerosas referências disponíveis dão informações úteis sobre a estabilidade do produto farmacêutico. Uma lista parcial dessas referências é apresentada no Capítulo 37. Se as informações necessárias não estão disponíveis ou se não há acesso a uma referência em particular, deve-se consultar um membro da Faculdade de Farmácia ou um colega, contatar a biblioteca da Faculdade de Farmácia ou o Serviço de Informação sobre Medicamentos de um Hospital Universitário. Algumas empresas que se especializaram em vender suprimentos para manipulação também mantêm departamentos de serviços ao consumidor que podem ser úteis na resolução dessas questões. Uma referência muito útil que fornece informação específica sobre compatibilidade e estabilidade sobre um grande número de fármacos é a Trissel's Compatibility of Compounded Formulations, publicada pela Associação Norte-mericana de Farmacêuticos.
 2. Se a informação específica para a situação não pode ser encontrada, a avaliação da estabilidade pode ser baseada em vários fatores, incluindo a fórmula estrutural do fármaco e a disponibilidade de formas farmacêuticas similares industrializadas, bem como em informações publicadas sobre a estabilidade de fármacos com estrutura química similar. Ao encontrar variadas informações na literatura, deve-se ter em mente as diferenças significativas entre as condições do estudo e as do produto manipulado, como recipientes, condições de armazenagem, veículos e excipientes. Detalhes sobre questões de compatibilidade e estabilidade são discutidos no Capítulo 37.
- D. Ao atribuir um prazo de validade para uma preparação manipulada, deve-se considerar os prazos de validade de todos os componentes usados na preparação. Além disso, como se está manipulando substâncias e, normalmente, misturando-as a outros fármacos e excipientes, a nova preparação deve ter um prazo de validade mais curto do que o atribuído a qualquer uma das substâncias originais separadas*. Em quanto deve ser reduzido o prazo de validade? Há seis fatores importantes a considerar:
 1. A natureza de cada ingrediente. Por exemplo, sabe-se que algumas substâncias, tais como o cloreto de potássio e a calamina, são muito estáveis do ponto de vista químico, já a penicilina e o ácido acetilsalicílico estão sujeitos à decomposição química.

*N. de T. Esses "recipientes para dispensação" também recebem um prazo de validade específico, que não é necessariamente o do produto de partida. Esse tipo de prazo de validade recebe o nome, em inglês, de *beyond-use date*, em oposição à *expiration date*, que indica o prazo de validade do produto industrializado original, estipulado pelo fabricante, e do qual foram retiradas as unidades da forma farmacêutica a serem dispensadas ao paciente. No Brasil, não é costume usar termos diferentes para indicar prazos de validade; dessa forma, nesta tradução optamos por usar apenas o termo "prazo de validade", tanto para designar os determinados pelos fabricantes industriais quanto os utilizados para qualquer produto fracionado ou manipulado.

2. A combinação de ingredientes. Por exemplo, uma suspensão de isoniazida formulada com solução de sorbitol a 50% é estável por cerca de três semanas, enquanto uma suspensão de isoniazida preparada com xaropes à base de açúcar não é tão estável (8).
 3. A forma farmacêutica final. A maioria dos medicamentos formulados como pós secos, tais como pós não divididos, papéis em doses individuais (papéis, envelopes) ou cápsulas, é muito mais estável do que quando os mesmos fármacos são dispensados em formas farmacêuticas que contêm água (p. ex., soluções aquosas, suspensões e emulsões). Tenha em mente, contudo, que embora a cápsula pareça “seca”, o material dos invólucros das cápsulas de gelatina contém 10% a 15% de água (9), portanto, um fármaco vulnerável em contato com o invólucro pode estar sujeito a alguma instabilidade.
 4. Procedimentos de manipulação. A variação nos procedimentos de manipulação e nos equipamentos usados pode afetar a estabilidade do produto final. Por exemplo, as propriedades físicas de uniformidade do produto e a velocidade de sedimentação de suspensões podem ser alteradas quando a preparação é processada por meio de um homogenizador manual. O uso de calor durante a manipulação pode ter um efeito significativo sobre as propriedades químicas e físicas dos ingredientes e do produto final.
 5. A embalagem usada para a preparação. Muitos medicamentos são sensíveis à umidade e são mais estáveis quando acondicionados em um recipiente hermético do que em um recipiente bem fechado. Outras preparações precisam de proteção contra a luz.
 6. Possíveis condições de armazenagem. A maioria dos fármacos com estabilidade limitada degrada mais rapidamente à medida que a temperatura aumenta. Muitas preparações são sensíveis à alta umidade. Embora o farmacêutico procure controlar as condições de armazenamento por meio de orientação ao paciente e rotulagem adequada, esta é uma variável, uma vez que a preparação deixa a farmácia.
- E. Como indicado, o Capítulo <795> da USP estabeleceu algumas diretrizes básicas que são úteis para estabelecer os prazos de validade de preparações manipuladas não estéreis.
1. Para evitar qualquer má interpretação dessa informação, as orientações são citadas diretamente aqui.

Na ausência de informações sobre a estabilidade que é aplicável a um fármaco e preparação específica, os seguintes prazos de validade máximos são recomendados para medicamentos manipulados não estéreis, os quais são acondicionados em recipientes fechados, resistentes à luz e armazenados em temperatura ambiente controlada, a menos que possua indicação contrária (ver Preservation, Packaging, Storage and Labeling in the General Notices).

Para formulações sólidas e líquidas não aquosas –

Quando a forma farmacêutica industrializada é a fonte da substância ativa – O prazo de validade não é mais que 25% do tempo restante até a data de validade do produto ou de seis meses, o que ocorrer primeiro.

Quando uma substância USP ou NF é a fonte da substância ativa – O prazo de validade não é superior a seis meses.

Para formulações contendo água (elaboradas a partir de ingredientes sólidos) – O prazo de validade não é posterior a 14 dias para preparações líquidas, quando armazenadas a temperaturas entre 2 e 8°C.

Para todas as outras formulações – O prazo de validade não é superior à duração prevista do tratamento ou 30 dias, o que ocorrer primeiro. Esses prazos podem ser ultrapassados quando baseados em informações científicas válidas sobre estabilidade que é diretamente aplicável à preparação específica (i.e., a mesma faixa de concentração do fármaco, pH, excipientes, veículos, teor de água, etc.) (7).

2. Para ilustrar a atribuição dos prazos de validade máximos, considere os seguintes exemplos:
 - a. Um farmacêutico está triturando comprimidos de diazepam para incorporá-los em cápsulas. Se a embalagem original dos comprimidos tem um prazo de validade restante de um ano a partir da data de manipulação, o prazo de validade **máximo** possível para o produto manipulado será de três meses (25% de um ano). Isso pressupõe que as cápsulas serão dispensadas em um recipiente fechado, resistente à luz e armazenadas em temperatura ambiente controlada.
 - b. Se a mesma situação ocorresse, se as cápsulas fossem preparadas a partir do diazepam USP puro em pó, o prazo de validade máximo seria seis meses. Isso pressupõe que o prazo do diazepam em pó é maior do que seis meses; se for de seis meses ou menos, a validade das cápsulas manipuladas teria de ser diminuída de forma apropriada. Por exemplo, se o diazepam em pó tem validade de quatro meses, o prazo estabelecido para as cápsulas manipuladas, obviamente, seria limitado a quatro meses, entretanto uma datação mais cautelosa de

um a dois meses seria mais razoável (uma datação do prazo de validade em um mês remetia ao padrão de 25% do tempo restante de vencimento da matéria-prima).

- c. Se comprimidos triturados ou pó puro forem usados para preparar uma suspensão aquosa oral de diazepam, o máximo padrão de prazo de validade seria de 14 dias. Isso pressupõe que a suspensão será armazenada em um lugar frio, como uma geladeira. No caso do diazepam, houve numerosos estudos de estabilidade de suspensões manipuladas e algumas formulações têm estabilidade aceitável por até 60 dias. Se uma dessas formulações específicas for utilizada, o prazo de validade pode ser prolongado tal qual é dado no estudo. Uma boa revisão desses estudos para o diazepam é fornecida em Trissel's Stability of Compounded Formulations (10).
- d. Se comprimidos triturados ou diazepam em pó puro forem usados para preparar uma forma farmacêutica não aquosa, tais como supositórios de diazepam ou pastilhas, o farmacêutico tem a opção de selecionar três meses (se estiver usando os comprimidos triturados descritos) ou seis meses (no caso de usar o fármaco em pó puro) ou 30 dias ou a duração prevista da terapia, tal como recomendado por "outras formulações". Neste caso, o farmacêutico terá de usar o julgamento profissional ao selecionar uma data adequada. Se o calor for usado na preparação de supositórios ou pastilhas, um prazo de validade mais conservador seria recomendado. Estudos a respeito de estabilidade para formulações de supositório com diazepam também têm sido relatados (10).
- F. Orientações sobre os prazos de validade de preparações farmacêuticas estéreis são discutidos no Capítulo <797> da USP. Devido à exigência adicional para a esterilidade, estipular prazos de validade para essas preparações é algo mais complexo; tal assunto será discutido no Capítulo 32 deste livro.

VI. RESUMO

- A. Pelo fato de o tema de atribuição de prazos de validade com base científica ainda ser debatido, é importante estar bem informado sobre as mais recentes normas publicadas.
 - 1. Para todas as dispensações e para o reacondicionamento de fórmulas farmacêuticas em embalagens de dose única e unitária, deve-se verificar o General Notices e os capítulos pertinentes da USP mais atual.
 - 2. Para preparações manipuladas não estéreis, verifique o Capítulo <795> da USP.
 - 3. No caso das preparações estéreis, verifique o Capítulo <797> da USP mais atual.
- B. Como profissionais encarregados de proteger a saúde dos seus pacientes, os farmacêuticos devem ser cautelosos ao atribuir prazos de validade, de modo que o rótulo reflita a real potência do produto ou preparação. Ao mesmo tempo, as datas não devem ser rígidas para que os pacientes não necessitem de frequentes visitas à farmácia; medicamentos ou preparações são desperdiçados porque os itens são descartados estando ainda dentro dos limites rotulados.
- C. Embora tenha sido apontado que há apenas um caso relatado em que um fármaco degradado (tetraciclina) tenha causado toxicidade humana (11), deve-se lembrar que o insucesso da terapia, principalmente no caso de um fármaco, uma doença crítica ou um paciente grave, causada por um medicamento ou preparação com eficácia comprometida pode ser tão grave quanto um caso de intoxicação causada por um fármaco degradado. Isso deve ser sempre lembrado ao se atribuir prazos de validade, e o paciente deve ser instruído a monitorar os resultados da terapia.

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. General Notices. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 10–12.
2. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. General Notices. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 3.
3. 21CFR § 211.137 (a), (b), e (h).
4. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. National Association of Boards of Pharmacy: Mount Prospect, IL, 2006; 74.
5. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Pharmacopeial Forum. Rockville, MD: Author, 1998; 24: 43–56.
6. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter <681>. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 258–259.
7. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter <795>. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 317.
8. ASHP Handbook on extemporaneous formulations. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists, 1987; 27.
9. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter <1151>. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 617.
10. Trissel LA. Trissel's stability of compounded formulations, 2nd ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 2000; 121–124.
11. Drug past their expiration date. The Medical Letter. New Rochelle, NY: The Medical Letter, Inc., 2002; 44: 93–94.

Revisão da Utilização de Medicamentos/Avaliação de Uso de Medicamentos

Karen Kopacek, R.Ph.

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Histórico

Padrões da prática profissional

Registro do perfil de medicamentos

Elementos da revisão da utilização de medicamentos prospectiva

O que fazer quando um problema é identificado

I.

DEFINIÇÕES

- A. **“Revisão da utilização de medicamentos” (DUR)*** é um processo utilizado para **avaliar a adequação da terapia medicamentosa** por meio da participação na avaliação dos dados sobre uso de medicamentos em um determinado ambiente de cuidados de saúde com base em critérios e padrões predeterminados (1).
1. Essa definição foi publicada como parte de um relatório chamado *Principles of a Sound Drug Formulary System*. Ele foi elaborado e apoiado por uma coalizão de organizações nacionais, incluindo a Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP), a American Medical Association, a American Society of Health-System Pharmacists (ASHP** e USP, com um interesse primordial em promover uma terapia medicamentosa racional, clinicamente apropriada, segura e de melhor custo-benefício (1).
 2. **Existem três tipos distintos de DUR:** prospectiva, concorrente e retrospectiva.
 - a. **A DUR prospectiva é a revisão que um farmacêutico conduz antes de dispensar um novo medicamento ou uma reutilização.** A prescrição, ou ordem de medicação, é comparada com critérios pre-estabelecidos para prevenir ou corrigir um problema em potencial relacionado a um medicamento antes de chegar ao paciente. Tais critérios podem ser determinados pelos programas Medicaid*** estaduais ou por programas de prescrição privados (p. ex., os gerentes da farmácia e as organizações de cuidado gerenciado) e está disponível *on-line* no sistema de informática da farmácia para “alertar” imediatamente o farmacêutico sobre uma possível “violação” de critério. **No entanto, cada farmacêutico, utilizando seus próprios conhecimentos de cuidado farmacêutico e julgamento profissional, deve ser capaz de realizar uma**

*N. de T. Do inglês *Drug Utilization Review*.

**N. de T. Sociedade Norte-americana dos Farmacêuticos de Sistemas de Saúde.

***N. de T. Programa norte-americano de assistência médica governamental.

DUR básica sem a ajuda de um *software* de computador, visto que um problema potencial a respeito de uma terapia medicamentosa pode existir, porém, não desencadeia um programa DUR prospectivo. Se um problema potencial é identificado, o farmacêutico contata o prescritor com as devidas recomendações para a mudança. Esse tipo de DUR é o ideal, pois identifica os problemas antes que eles ocorram e permite que as intervenções, por parte do farmacêutico, sejam centradas em cada paciente (2).

b. A DUR concorrente é uma revisão realizada durante o curso do tratamento e envolve o acompanhamento contínuo da terapia medicamentosa para garantir ao paciente resultados positivos (3). Esse tipo de revisão é comumente realizado em contextos institucionais (p. ex., hospitais) e permite que o farmacêutico alerte os prescritores sobre potenciais problemas e ajuste a terapia medicamentosa, se necessário, com base nos exames laboratoriais ou de diagnóstico.

c. A DUR retrospectiva é uma revisão de um grande número de prescrições que já foram dispensadas. Os dados são obtidos por meio de declarações de faturamentos da farmácia ou de financiadores terceirizados (p. ex., Medicaid estatal ou privado, programas de receitas do setor), que são rastreados por padrões ou problemas potenciais, tais como fraude, abuso, uso excessivo ou inadequado ou cuidados desnecessários do ponto de vista clínico entre os médicos, farmacêuticos e pacientes. Semelhante a outros tipos de DUR, a retrospectiva tem estabelecido critérios para rastrear os dados por “violações”. Uma vez que uma violação é identificada, um alerta é gerado, e os profissionais envolvidos são instruídos por *e-mail* ou por telefone. Uma carta de alerta típica enviada aos profissionais contém o nome do paciente, uma introdução ao programa DUR, informações que descrevem o critério que tem sido violado, referências na literatura de apoio à validade do critério e uma listagem das prescrições e dos diagnósticos médicos que são exceções a esse caso em particular. Esse processo educacional destina-se a minimizar a prescrição inapropriada no futuro (4). Embora mais fácil e menos onerosa para executar, a DUR retrospectiva não fornece ao farmacêutico uma oportunidade de modificar a terapia medicamentosa antes de ser dispensada (3). Muitos sistemas de cuidados de saúde têm se deslocado da DUR retrospectiva tradicional, com ênfase em problemas com medicamentos específicos, de modo a incluir conceitos de gestão da doença, tais como diretrizes baseadas em evidências e algoritmos de tratamento, para assegurar o foco no paciente, relação custo-benefício e atendimento clínico eficaz (3).

B. “Avaliação de uso de medicamentos” ou “Revisão de uso de medicamentos” (DUE)* é um processo que engloba desenvolvimento formal, monitoramento e ajuste de critérios objetivos e mensuráveis que descrevem o uso apropriado de um medicamento (5). Os conceitos subjacentes a essa avaliação passam a constar como parte da avaliação de uso mais recente e do conceito mais abrangente de avaliação de uso de medicamento (6).

C. “Avaliação de uso de medicamentos” (MUE)** é um método de melhoria de desempenho que se concentra em avaliar e aperfeiçoar o processo de uso da medicação com o objetivo de otimizar os resultados da terapia do paciente (6).

1. Essa avaliação é focada no desfecho do tratamento medicamentoso de um paciente de acordo com critérios predeterminados. **O objetivo da avaliação é otimizar o tratamento e melhorar a qualidade de vida do paciente em todas as fases do processo de uso do medicamento (6).** Esse *processo* inclui responsabilidades da prescrição, preparação e dispensação, administração e monitoramento de medicamentos. A *avaliação* do uso de medicamentos preocupa-se com a inter-relação dessas funções e os cuidados continuados de saúde.
2. Uma MUE pode ser iniciada por uma série de razões e não está restrita à prescrição e à dispensação por um farmacêutico. Ela pode avaliar uma medicação única, toda uma classe terapêutica de medicamentos, várias doenças ou condições e problemas reais ou potenciais quanto ao processo de uso de medicação. Os motivos que levam a uma MUE incluem os seguintes:
 - a. Medicamentos propensos a problemas.
 - b. Medicamentos de alto custo e volume.
 - c. Medicamentos de alto risco.
 - d. Populações de pacientes de alto risco.
 - e. Novos fármacos.
 - f. Novos planos terapêuticos.

*N. de T. Do inglês *Drug Use Evaluation*.

**N. de T. Do inglês *Medication-Use Evaluation*.

3. Uma MUE pode ser realizada em qualquer estabelecimento de saúde, desde que o processo seja interdisciplinar, colaborativo e prospectivo e possibilite acesso às informações dos pacientes.
 4. A MUE é compatível com o modelo de melhoria de desempenho. As etapas dessa melhoria do *Plan, Do, Check and Act** são fundamentais para o processo MUE. A avaliação não só fornece um guia para otimizar a terapia, evitar problemas com a medicação, controlar custos e maximizar a segurança do paciente, mas também uma visão sobre a adequação dos critérios utilizados e o bom funcionamento do processo de uso do medicamento. Portanto, essa avaliação tornou-se um componente essencial das iniciativas de melhoria de desempenho dentro de muitos sistemas de cuidados em saúde.
- D. “**Crítérios**” são parâmetros predeterminados para prescrição e utilização de medicamentos estabelecidos por um programa DUR para comparação com a prática real. O desenvolvimento de critérios é responsabilidade de profissionais de saúde (p. ex., médicos, farmacêuticos e enfermeiros) e administradores, sendo baseado em padrões de conduta e diretrizes fundamentadas em evidências da literatura primária.

II.

HISTÓRICO

A. Revisão da utilização de medicamentos (*Drug Utilization Review – DUR*)

1. A DUR foi mandatada pelos governos federal e estadual por várias décadas e é exigida pelas organizações que buscam financiamento do governo para os serviços médicos prestados aos pacientes do *Medicare* e *Medicaid*.
 2. O financiamento dos cuidados de saúde começou em 1930 com a criação da *Social Security Act*. O *Medicare* e *Medicaid* passaram a existir por volta dos anos 1960 para atender às necessidades de financiamento dos pacientes em unidades de assistência médica. Em 1967, o Congresso autorizou o primeiro conjunto de normas para instalações de saúde. Desde aquela época, vários regulamentos foram aprovados e alterados. Apesar de instalações de cuidados de longa duração (LTC) terem estado sob tais regulamentos por um maior período de tempo, os prestadores de cuidados ambulatoriais, incluindo organizações assistenciais, casas de saúde e farmácias que dispensam pelo correio, também estão incluídos no âmbito desses regulamentos. Práticas de prescrição ambulatoriais foram trazidas para o processo de revisão na década de 1990 com a aprovação do **Omnibus Budget Reconciliation Act de 1990 (OBRA '90)**.
 3. O OBRA '90 (42USC1396r-8) determinou a formação de tabelas DUR por Estado para a prestação de serviços de prescrição ambulatorial para os pacientes do *Medicaid* estatal. A intenção era melhorar a educação do paciente e promover o uso da medicação adequada por meio de práticas de prescrição e, assim, controlar os custos dos cuidados de saúde financiados pelo governo.
 - a. Três trechos da versão atual do OBRA '90 que são relevantes para os regulamentos DUR para os farmacêuticos são fornecidos aqui (7).
- (1) [...] um estado deve fornecer [...] para um programa de revisão do uso de medicamentos [...] a fim de assegurar que as prescrições (i) sejam adequadas, (ii) sejam necessárias do ponto de vista clínico, e (iii) não conduzam a prováveis resultados adversos de saúde. O programa é destinado à educação de médicos e farmacêuticos para identificar e reduzir a frequência dos tipos de fraude, abuso, uso excessivo, inadequado ou desnecessário entre médicos, farmacêuticos e pacientes, ou associado a medicamentos específicos ou grupos de medicamentos, bem como possíveis reações adversas graves e reais a medicamentos, incluindo orientação sobre a adequação terapêutica, uso excessivo e subutilização, uso correto de medicamentos genéricos, duplicação terapêutica, contraindicações de medicamentos para determinada doença, interações medicamentosas, forma farmacêutica ou duração do tratamento incorretas, reações alérgicas a medicamentos e abuso ou uso clínico impróprio.
 - (2) O plano do estado prevê uma revisão da terapia medicamentosa antes que cada prescrição seja preenchida ou entregue a um indivíduo usuário de benefícios no âmbito do presente subcapítulo, normalmente no ponto de venda ou ponto de distribuição. A revisão inclui uma seleção por possíveis problemas a respeito da terapia medicamentosa devido a duplicação terapêutica, contraindicações de medicamentos para determinadas doenças, interações medicamentosas (incluindo interações graves com medicamentos de venda livre ou que não exigem receita), forma farmacêutica, duração ou terapia medicamentosa incorretas, reações alérgicas e abuso ou uso clínico impróprio.
 - (3) Como parte do programa DUR prospectivo do estado [...] a lei estadual aplicável estabelece normas para o aconselhamento das pessoas que recebem benefícios no âmbito do presente subcapítulo por farmacêuticos [...]

*N. de T. Planejar, executar, verificar e agir.

- b. Como a DUR é exigida por todos os estados e em todos os ambientes de cuidados de saúde, deve-se permanecer informado sobre as leis aplicáveis, exigindo atividades DUR para o estado em que se está atuando.
- 4. A USP também desenvolveu e publicou normas semelhantes a serem incorporadas pelos conselhos DUR estaduais. As normas são estabelecidas e aplicadas pela Health Care Finance Administration (HCFA)*, e o objetivo dessas normas é evitar o seguinte:
 - a. Utilização em excesso ou subutilização de medicamentos
 - b. Duplicação da terapia
 - c. Interação medicamentosa (fármaco-fármaco), interação fármaco-alimentos, fármaco-doença e reações alérgicas
 - d. Dosagem ou duração incorreta
 - e. Abuso ou mau uso clínico
- 5. Além dessas normas, a USP adotou os Guiding Principles Supporting Appropriate Drug Use at the Patient and Population Level em 2001, para orientar os prescritores e os sistemas de saúde nas decisões que afetam a terapia medicamentosa no que diz respeito à assistência ao paciente, ao gerenciamento de formulário e às questões de reembolso (8). O uso adequado dos medicamentos inclui medidas para assegurar que:
 - a. A seleção dos medicamentos esteja perfeitamente ajustada às necessidades individuais de cada paciente;
 - b. Os pacientes sejam monitorados quanto aos resultados de intervenções terapêuticas e eventos adversos;
 - c. Os pacientes sejam bem orientados e o programa de tratamento seja comunicado a todos os interessados;
 - d. Medidas sejam tomadas para assegurar ao paciente individual e a toda a população ou grupo populacional em questão que tanto a superutilização quanto a subutilização sejam devidamente analisadas e tratadas;
 - e. Intervenções necessárias ocorrem quando o uso de medicamentos é mostrado não ser apropriado (8).
- 6. O OBRA '90 foi revisto pelo HCFA em 1999 para incorporar os indicadores de qualidade para a revisão das instalações de cuidados médicos. Um total de 24 indicadores e 11 áreas foram criados para avaliar os processos de cuidados de saúde e resultados do atendimento. Embora o uso da medicação possa ser avaliado em todas as áreas, ela é principalmente focada em áreas para os específicos da gestão clínica, o controle de infecção, o uso de fármacos psicotrópicos, bem como os indicadores de qualidade de vida.
- 7. As instalações de tratamento de longo prazo (LTC) são avaliadas de acordo com os regulamentos do OBRA '90 e os Beers Criteria (9), que foi publicado em 1997, e foram incluídos na revisão do OBRA 90 em 1999. Tais critérios foram incorporados para auxiliar na avaliação do potencial de inadequação do uso de medicamentos por pacientes idosos, em LTCs. Os critérios são categorizados de acordo com níveis de gravidade elevados ou baixos e identificam os medicamentos específicos, bem como doenças e associações de medicamentos que possam ser inadequadas.

B. Avaliação de uso de medicamentos (MUE)

- 1. A MUE é um conceito mais recente aos de DUE ou DUR. O ASHP Guidelines on Medication-Use Evaluation foi aprovado em 1996 (6) e adotado para substituir o ASHP Guidelines on the Pharmacist's Role in Drug-Use Evaluation publicado em 1987 (5).
- 2. Ao contrário da DUR, a MUE não é regida por leis. No entanto, os sistemas de cuidados de saúde que procuram o credenciamento por agências ou organizações aptas (p. ex., a Joint Commission) são submetidos a uma avaliação do processo MUE.
- 3. As MUEs satisfazem a Joint Commission's Medication Management Standards para o credenciamento hospitalar (10). A Joint Commission reconhece que os sistemas de gestão sobre o uso seguro de medicamentos devem tratar de um *processo* de uso de medicamento em hospital, o que inclui a seleção de medicamentos, ordenação e transcrição, preparação e distribuição, administração e monitoramento. Um sistema de gestão de uso de medicamentos *avalia* de modo contínuo esses processos utilizando os princípios MUE para melhorar a qualidade do atendimento ao paciente por meio de:
 - a. redução dos erros, variação e abusos na hora da prática;
 - b. monitoramento de processos de gestão de medicamentos no que diz respeito à eficácia, qualidade e segurança;

*N. de T. Administração de Finanças da Assistência Médica.

- c. padronização de equipamentos e processos em todo o hospital para melhorar o sistema de gerenciamento de medicamentos;
- d. utilização de práticas positivas, baseadas em evidências, para desenvolver processos de gestão de medicamentos;
- e. supervisão dos processos críticos relacionados com o gerenciamento de medicamentos para promover a gestão segura de medicamentos em todo o hospital. (10)

III.

PADRÕES DA PRÁTICA PROFISSIONAL

Os códigos atuais de ética e padrões de prática endossados pela American Pharmacists Association (APHA), a ASHP, a NABP*, a AMCP, e outras associações farmacêuticas abordam a questão da responsabilidade do farmacêutico na realização da DUR e MUE.

- A. O código de ética do farmacêutico (*APhA Code of Ethics for Pharmacists*) discute essa questão em um modo geral nas seguintes declarações:
 - 1. “Os farmacêuticos são profissionais de saúde que assistem as pessoas a fazer o melhor uso dos medicamentos.”
 - 2. “[...] um farmacêutico promete ajudar o indivíduo a atingir o melhor benefício dos seus medicamentos, estar comprometido com o seu bem-estar e manter a sua confiança” (11).
- B. A ASHP aprovou e publicou vários documentos que falam sobre a responsabilidade do farmacêutico nessa área de prática.
 - 1. As orientações mais recentes para avaliar o processo de uso de medicamento estão contidas na *ASHP Guidelines on Medication-Use Evaluation* (6).
 - 2. Um segundo documento, a *ASHP Statement on Pharmaceutical Care*, afirma que a assistência farmacêutica “merece a mais alta prioridade em todos os cenários da prática” (12). “Ao fornecer tal tipo de serviço, a ASHP identifica uma das principais funções do farmacêutico que é a identificação, resolução e prevenção de problemas relacionados aos medicamentos causados por indicações não tratáveis, seleção de medicamentos impróprios, dosagem subterapêutica, falha ao receber a medicação, dose elevada, reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas e uso de medicamentos sem indicação.
- C. A Seção 3 da NABP Model Rules for the Practice of Pharmacy define os elementos que devem ser abrangidos por um farmacêutico quanto à realização de uma DUR prospectiva (13):
 - O farmacêutico deve revisar o prontuário do paciente e cada prescrição para**
 - 1. alergias conhecidas;
 - 2. contraindicações da terapia;
 - 3. dosagem razoável, duração do uso e via de administração, considerando idade, sexo e outros fatores do paciente;
 - 4. orientações razoáveis para o uso;
 - 5. reações adversas reais ou possíveis;
 - 6. interações medicamentosas;
 - 7. interações fármaco-alimento;
 - 8. interações fármaco-doença;
 - 9. duplicação terapêutica;
 - 10. utilização adequada (incluindo uma sobre ou subutilização) e resultados terapêuticos ótimos; e
 - 11. abuso/mau uso.
 - “Ao reconhecer alguma das situações supracitadas, o farmacêutico deve tomar medidas adequadas para evitar ou resolver o problema incluindo uma consulta com o médico se necessário (13)”.
- D. A AMCP é uma associação profissional dos farmacêuticos que atende aos pacientes e ao público por meio da promoção da terapia medicamentosa racional pela aplicação de princípios de cuidados gerenciáveis, com o objetivo de assegurar resultados de cuidados em saúde adequados para todos os indivíduos. No relatório de intenções *Concepts in Managed Care Pharmacy Series: Pharmaceutical Care*, o papel do farmacêutico na assistência farmacêutica e DUR estão bem definidos (14). Embora esse documento destine-se aos farmacêuticos que trabalham em ambientes de cuidados supervisionados, as atividades centrais são aplicáveis a todos os farmacêuticos e incluem o seguinte:
 - 1. Avaliar a terapia do paciente.

*N. de T. Lei federal norte-americana que, entre outras providências, exige o aconselhamento dos pacientes durante a dispensação de medicamentos.

2. Desenvolver sistemas para maximizar a segurança (evitar ou minimizar os efeitos adversos do medicamento).
3. Orientar os pacientes sobre os medicamentos.
4. Fornecer supervisão das iniciativas de monitoramento e gestão da terapia.

IV. REGISTRO DO PERFIL DE MEDICAMENTOS

- A. Registros dos perfis de medicamentos abrangentes e precisos são ferramentas necessárias para realizar qualquer forma de DUR ou MUE. A fim de executar de modo adequado uma DUR prospectiva, o farmacêutico deve ter acesso a informações relativas à história médica do paciente, o diagnóstico atual, o uso de medicamentos no presente e passado, valores dos exames laboratoriais e estilo de vida. Algumas dessas informações podem ser encontradas no perfil do paciente, em uma farmácia comunitária ou no prontuário médico em um hospital, ambulatório ou instalação de LTC. Dados necessários que não constam no perfil ou no prontuário devem ser obtidos a partir do paciente, responsável ou prescritor.
- B. A NABP Model Rules for the Practice of Pharmacy aborda a questão dos sistemas de registros dos pacientes que são recomendados para farmácias. É importante observar que o *The Model Rules* recomenda que os registros de pacientes sejam mantidos durante, pelo menos, cinco anos a contar da data da última entrada no perfil (13).
- C. A lista a seguir identifica as informações do paciente que devem estar disponíveis e ser revistas pelo farmacêutico, ao realizar uma DUR prospectiva. Alguns dos itens para inclusão nos registros de perfil de medicamentos do paciente mantidos por farmacêuticos são exigidos pela NABP Model Act (13), enquanto outros são exigidos pela lei em alguns estados. Devem-se verificar as leis para o estado no qual você atua.
 1. **Informação de identificação do paciente:** nome completo, endereço, telefone, data de nascimento e sexo.
 2. **Histórico médico do paciente:** alergias, reações adversas a medicamentos, idiossincrasias, histórico de doenças crônicas e eventos médicos ou cirúrgicos, uso de medicamentos ou dispositivos (com ou sem prescrição médica, ou suplementos herbais ou alimentares) que não constam no registro de dispensação. Caso não haja nada especificado, também deve ser indicado.
 3. **Outras informações úteis do paciente:** altura, peso, ocupação, quaisquer informações adicionais válidas, como a incapacidade de abrir lacres de segurança e engolir comprimidos ou cápsulas.
 4. **Informação sobre seguro-saúde pago por terceiros:** ou assistência médica.
 5. **Informação para cada prescrição dispensada:**
 - a. Informação sobre medicamento: nome (genérico e/ou marca), dose e forma farmacêutica
 - b. Quantidade dispensada
 - c. Instruções de uso: devem-se identificar dose, frequência e via de administração e, caso não seja tratamento de uma doença crônica, indicar o tempo de uso
 - d. Indicações terapêuticas ou o diagnóstico relacionadas à prescrição
 - e. Avisos ou informações adicionais (p. ex., instruções de administração)
 - f. Identificação do médico prescritor e informações para contato
 - g. Indicação para retorno ou devolução determinada na prescrição
 - h. Data da dispensação para suprimento inicial e todas as reutilizações
 - i. Identificação do farmacêutico que dispensou (o medicamento)
 6. Comentários do farmacêutico pertinentes à terapia medicamentosa do indivíduo

V. ELEMENTOS DA REVISÃO DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS PROSPECTIVA

Quando uma prescrição nova ou uma reutilização de medicamento é apresentada ao farmacêutico, os seguintes elementos de uma DUR prospectiva devem ser considerados quando se avalia a medicação quanto a possíveis problemas relacionados ao seu uso (15,16).

- A. **Precisão e integridade da prescrição** Existe alguma informação faltando na prescrição a ser confirmada com o paciente, o responsável ou o prescritor antes de dispensar o medicamento?
- B. **Alergias ou efeitos adversos** O paciente é alérgico ou intolerante a qualquer tratamento atual ou realizado no passado?
- C. **Adequação do medicamento selecionado**
 1. O medicamento selecionado para este paciente é o mais eficaz para tratar a sua condição?
 2. Poderia a condição do paciente ser refratária a este medicamento?
 3. Esta medicação é a opção mais segura para o paciente?

4. O paciente possui contraindicações quanto à utilização deste medicamento (p. ex., gravidez ou lactação, insuficiência ou debilidade renal ou hepática, idade, outras medicações ou condições médicas)?
5. Uma terapia não medicamentosa não seria melhor indicada como tratamento inicial?

D. Adequação ao regime medicamentoso prescrito

1. *Dosagem, frequência e duração ou tempo da terapia* são adequados para o seguinte:
 - a. Condição clínica do paciente a ser tratado
 - b. Características do paciente (p. ex., idade, sexo, raça, gravidez ou lactação)
 - c. Altura e peso do indivíduo (se aplicável)
 - d. Função renal e hepática do paciente
 - e. Valores laboratoriais de referência do paciente (se disponível)
 - f. Outras condições médicas da pessoa
2. A *formulação e via de administração* é apropriada para este paciente?
 - a. Ele é capaz de se autoadministrar ou usar a medicação de modo adequado?
 - b. O paciente pode engolir formas farmacêuticas sólidas?
 - c. Esta formulação é adequada para tratar a condição da pessoa?

E. Efeitos adversos potenciais ou reais dos medicamentos

1. Quais são os potenciais efeitos adversos deste medicamento?
2. Algum dos sintomas atuais do paciente ou condições médicas podem ser induzidos pelo uso do medicamento?
3. Se for inevitável, o paciente necessita de terapia adicional (com ou sem medicamento) para tolerar tais efeitos adversos?

F. Potenciais interações medicamentosas

1. Há alguma interação *medicamento-medicamento* significativa do ponto de vista clínico?
2. Há alguma interação *medicamento-doença* clinicamente significativa?
3. Há alguma interação *medicamento-alimento* que possa ter significado clínico?
4. Há alguma interação de um *medicamento com um resultado de exame laboratorial* de significado clínico (se aplicável)?
5. Qual é o consumo de álcool habitual do indivíduo?
6. O uso atual de alguma droga social é problemático para o paciente?

G. Duplicação terapêutica

1. O paciente já está recebendo terapia (medicamentosa ou não) para tratar esta condição?
2. A terapia sinérgica (p. ex., outro medicamento, restrições alimentares, mudanças de estilo de vida) é recomendada com este medicamento?

H. Utilização adequada e ótimos resultados terapêuticos

1. **Para uma nova prescrição:**
 - a. O paciente compreende a finalidade da medicação?
 - b. Será que o indivíduo é capaz de tomá-la conforme prescrito?
 - c. Será que o custo da medicação representa uma barreira financeira para o paciente aderir ao uso?
 - d. Quais são os resultados clínicos esperados a partir do uso deste medicamento?
2. **Para uma prescrição de reutilização:**
 - a. O paciente está usando este medicamento para uma doença que não existe mais?
 - b. O paciente esquece de tomar esta medicação ou prefere não tomar?
 - c. Será que o indivíduo não compreende a finalidade e instruções de uso, ou ele não consegue administrar a medicação?
3. A pessoa necessita de algum recurso de aderência ou orientacional para prevenir super ou sub-utilização deste medicamento?
4. A medicação está disponível para o paciente usar?

I. Abuso ou mau uso O paciente é dependente ou usa este medicamento para fins recreativos?

VI.

O QUE FAZER QUANDO UM PROBLEMA É IDENTIFICADO

- A.** Quando se trabalha com pacientes e outros profissionais de saúde, quando houver um problema na terapia medicamentosa, procure sempre ser cauteloso e profissional. Não importa qual o problema (incluindo superutilização, falha na adesão à terapia prescrita, prescrição ilógica, etc.), aborde o paciente, responsável, e prestador de cuidados de saúde com o pressuposto de que existe uma boa razão ou uma explicação lógica para a terapia prescrita ou no curso da presente ação.

B. Considerações:

1. Qual é a gravidade ou importância clínica do problema? Isso deve ser considerado, visto que irá determinar o curso da ação.

2. Existe um problema com *uma nova prescrição ou ordem médica*.
 - a. Dispense a medicação como está escrito. Por exemplo, pode haver uma interação medicamentosa, mas não são necessárias precauções especiais ou pode manejar com um aconselhamento adequado ao paciente sobre o uso da medicação e/ou o monitoramento da terapia.
 - b. Uma mudança na terapia é necessária, e o médico deve ser contatado.
 - (1) Identifique o paciente pelo nome e descreva o seu estado de saúde e o(s) medicamento(s) envolvido(s).
 - (2) Descreva *de modo sucinto* o problema e suas recomendações para corrigir ou minimizá-lo. Forneça uma fonte de referência de sua informação, se possível.
 - (3) Tenha sugestões úteis como alternativas.
 - (4) Se o problema não pode ser resolvido a seu contento, você pode decidir não dispensar o medicamento. Você deve informar suas preocupações e ações ao paciente sobre seu benefício e documentar a sua intervenção.
3. Há um problema potencial com *a terapia atual*.
 - a. Se o problema é o uso excessivo ou a subutilização de uma medicação atual:
 - (1) Converse com o paciente ou responsável. Lembre-se de ser discreto, pois pode haver uma razão lógica para o uso excessivo suspeito ou da não adesão.
 - (2) Você pode precisar alertar o médico prescritor para que juntos vocês possam trabalhar com o paciente a fim de resolver o problema.
 - (3) Documente a intervenção.
 - b. Se o problema for uma *nova reação adversa* resultante da terapia atual:
 - (1) Obtenha informações detalhadas do paciente sobre a reação adversa: o que aconteceu e quando, as circunstâncias específicas e outros medicamentos (prescritos ou de venda livre, fitoterápicos/suplementos alimentares) que ele está tomando.
 - (2) Discuta o problema com o médico do paciente:
 - (a) Identifique o paciente pelo nome e descreva o seu estado de saúde e o(s) medicamento(s) envolvido(s).
 - (b) Descreva *de modo sucinto* o problema e as suas recomendações. Forneça uma fonte de referência da sua informação, se possível.
 - (c) Tenha sugestões úteis como alternativas.
 - (3) Documente a intervenção.
 - (4) Se for uma reação adversa séria, informe o FDA. Formulários para reportar o ocorrido à FDA, incluindo versão *on-line* e para impressão, podem ser enviados pelo correio ou por fax e estão disponíveis no *site* da FDA em www.fda.gov sob o sistema *MedWatch*.

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Principles of a sound drug formulary system. www.usp.org/hqi/patientSafety/resources/soundFormularyPrinciples.html Acessado Dezembro de 2007.
2. The U.S. Pharmacopeia Drug Utilization Review Advisory Panel. Drug utilization review: Mechanisms to improve its effectiveness and broaden its scope. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40: 538–545.
3. Academy of Managed Care Pharmacy. *Concepts in managed care pharmacy series: Drug use evaluation*. Acessado Dezembro de 2007.
4. Hennessy S, Bilker WB, Zhou L, et al. Retrospective drug utilization review, prescribing errors, and clinical outcomes. *JAMA* 2003; 290: 1494–1499.
5. American Society of Health Systems Pharmacists. ASHP guidelines on the pharmacist's role in drug use evaluation. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45: 385–386.
6. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on medication-use evaluation. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1953–1955.
7. 42USC1396r-8.
8. Council of Experts Information Executive Committee. Guiding principles supporting appropriate drug use at the patient and population level. Statement of scientific policy. United States Pharmacopeia Convention, Inc., 12 de março de 2001. <http://www.usp.org/pdf/EN/patientSafety/pSafetyDrugGuidPrinc.pdf> Acessado Dezembro de 2007.
9. Beer NH Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: An update. *Arch Int Med* 1997; 157: 1531–1536.
10. The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Comprehensive accreditation manual for hospitals: The official handbook. Oakbrook Terrace, IL, 2008.
11. American Pharmaceutical Association. Code of ethics for pharmacists. Adopted by the membership of the American Pharmaceutical Association, Washington, DC, 27 de outubro de 1994.
12. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP statement on pharmaceutical care. *Am J Health-Syst Pharm* 1993; 50: 1720–1723.
13. National Association of Boards of Pharmacy. Model rules for the practice of pharmacy. Park Ridge, IL: National Association of Boards of Pharmacy, 2007; 83.
14. Academy of Managed Care Pharmacy. *Concepts in managed care pharmacy series: Pharmaceutical care*. Acessado Dezembro de 2007.
15. Galt K. Developing clinical practice skills for pharmacists. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2006: 170–172.
16. Cipolle RJ, Strand LM, Morely PC. *Pharmaceutical care practice: The clinician's guide*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2004: 171–200.

Aconselhamento ao Paciente

Karen Kopacek, R.Ph.

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Padrões de prática profissional

Lei estadual norte-americana

Lei federal norte-americana

Recomendações gerais para o aconselhamento do paciente

Elementos para o aconselhamento ao paciente

Avaliação da habilidade de aconselhamento

I.

PADRÕES DE PRÁTICA PROFISSIONAL

A. Embora possa parecer que falar com os pacientes sobre seus medicamentos seja uma função normal do farmacêutico, isso nem sempre foi verdade. Do final dos anos de 1940 até o final da década de 1960, os farmacêuticos eram proibidos, pelos códigos de ética, de discutir medicamentos com seus pacientes. Existia o temor de que o farmacêutico pudesse romper a relação paciente-médico se discutisse com os pacientes tópicos, como indicações terapêuticas, efeitos adversos, precauções e outros. Para ilustrar a evolução dos padrões de prática referentes ao nível de interação do paciente com o farmacêutico, compare o seguinte trecho do Código de Ética da American Pharmacists Association (APhA)*, publicado em 1952, à definição recente de assistência farmacêutica escrita décadas depois:

- 1. 1952:** “O farmacêutico não discute os efeitos terapêuticos ou a composição de uma receita com um paciente. Quando tais perguntas são feitas, ele sugere que o profissional qualificado (médico ou dentista) é a pessoa certa com quem tais questões devem ser discutidas” (1).
- 2. 1998:** “A atenção farmacêutica é uma prática centrada no indivíduo na qual o profissional (farmacêutico) assume a responsabilidade pela medicação do paciente de acordo com as suas necessidades e é responsabilizado por tal compromisso” (2).

Observe como o papel do farmacêutico deslocou-se de manter um debate limitado com o paciente sobre a utilização de um medicamento para trabalhar em cooperação com ele, em cooperação com outros prestadores de cuidados de saúde (incluindo o médico), para resolver todas as questões de saúde que o indivíduo necessita.

B. Os códigos de ética atuais e os padrões de prática promulgados pela APhA, American Society of Health-System Pharmacist (ASHP)**, American Association of Colleges of Pharmacy

*N. de T. Associação Norte-americana de Farmácia.

**N. de T. Sociedade Norte-americana dos Farmacêuticos de Sistemas de Saúde.

(AAP)* e por outras associações promovem a educação do paciente como sendo uma responsabilidade profissional principal dos farmacêuticos.

1. O Código de Ética da APhA é um documento destinado a declarar publicamente os princípios que formam a base para as funções e responsabilidades dos farmacêuticos (3). Declarações do que é tratado nesse código em relação a consulta do paciente e comunicação farmacêutico-paciente incluem o seguinte:
 - a. "Farmacêuticos são profissionais de saúde que auxiliam os indivíduos a fazerem o melhor uso possível dos medicamentos."
 - b. "O farmacêutico promove o direito de autodeterminação e reconhece o valor individual, encorajando os pacientes a participarem das decisões sobre sua saúde. O farmacêutico comunica-se com os pacientes em termos que sejam compreensíveis. Em todos os casos, o farmacêutico respeita as diferenças pessoais e culturais existentes entre os pacientes."
 - c. "[...] um farmacêutico promete ajudar o indivíduo a obter um ótimo benefício de seus medicamentos, compromete-se com o seu bem-estar e mantém sua confiança."
2. A *ASHP Guidelines on Pharmacist-Conducted Patient Education and Counseling* fornece mais orientações completas para o farmacêutico nesta área de prática (4). Tais recomendações, juntamente com o Código de Ética da APhA, devem ser recomendados a estudantes de farmácia e farmacêuticos em todos os cenários da prática. O primeiro parágrafo da introdução, "Objetivo", enfatiza o papel influente que o farmacêutico tem em conseguir melhores resultados para o tratamento do paciente, bem como a melhoria da sua qualidade de vida:

A prestação de cuidados farmacêuticos implica em aceitar a responsabilidade para com os resultados farmacoterapêuticos dos pacientes. Farmacêuticos podem contribuir para os resultados positivos ao educar, orientar, preparar e motivá-los a seguir os seus regimes farmacoterapêuticos e planos de monitoramento. O objetivo deste documento é ajudar os farmacêuticos a prover educação eficaz e aconselhamento aos pacientes.

II. LEI ESTADUAL NORTE-AMERICANA

- A. Uma vez que as profissões como a farmácia, a medicina e o direito são regulamentadas por leis estaduais, as responsabilidades legais desses profissionais variam de estado para estado nos Estados Unidos. Como parte de sua legislação sobre a prática farmacêutica, alguns estados têm implantado exigências para que os farmacêuticos aconselhem seus pacientes.
- B. Para garantir alguma uniformidade de estado para estado a National Association of Boards of Pharmacy (NABP)** publicou, em 1990, a sua versão de um modelo de regras para o aconselhamento do paciente. *The Model Rules for the Practice of Pharmacy* inclui uma seção que trata da consulta do paciente e lista elementos específicos para o aconselhamento (5).

1. A Seção 3 do *Model Rules for the Practice of Pharmacy* dispõe que:

Após a recepção de uma prescrição de medicamentos e na sequência de uma revisão do prontuário do paciente, um farmacêutico procederá à discussão dos assuntos que irão reforçar e otimizar a terapia medicamentosa com cada paciente ou com o responsável por tal paciente.

O farmacêutico é incentivado a aconselhar o paciente ou o responsável pessoalmente, mas pode usar o telefone, se necessário. O *Model Rules* permite que qualquer meio alternativo de comunicação, tal como panfletos de informação ou fitas de vídeo, pode ser usado para complementar (mas não substituir) a discussão quando apropriado.

2. Os elementos (ou questões) recomendados no documento *The Model Rules* para discussão com o paciente incluem:
 - (a) Nome e descrição do medicamento.
 - (b) Forma farmacêutica, dose, via de administração e duração da terapia.
 - (c) Propósito do medicamento e ações esperadas.
 - (d) Instruções especiais e precauções de preparação, administração e uso.
 - (e) Efeitos colaterais, efeitos adversos ou interações intensas mais comuns e contraindicações terapêuticas que possam ser encontradas, incluindo a maneira de evitar e ações requeridas, se ocorrerem.
 - (f) Técnicas de automonitoramento da terapia medicamentosa.
 - (g) Estocagem correta.

*N. de T. Associação Norte-americana das Faculdades/Escolas de Farmácia.

**N. de T. Instituição norte-americana de autorregulamentação da profissão farmacêutica, mais ou menos equivalente, no Brasil, ao Conselho Federal de Farmácia (CFF).

- (h) Informações sobre a reutilização da prescrição*.
 - (i) Atitudes a serem tomadas no caso de esquecimento de uma dose.
 - (j) Comentários relevantes do farmacêutico à terapia medicamentosa do paciente, incluindo informações peculiares a pacientes ou medicamentos específicos (5).
3. Para enfatizar ainda mais a importância da consulta, a Seção 6 do *Model Rules* identifica o seguinte como uma conduta não profissional por parte do farmacêutico ou da farmácia: “Tentativa de contornar as exigências de aconselhamento do paciente ou desencorajá-lo de receber aconselhamento em relação a suas prescrições”. (6)
- C. Embora a NABP possa recomendar uma legislação-modelo para a prática farmacêutica, é de responsabilidade dos governos estaduais, de forma individual, a introdução e a aprovação da legislação recomendada. Os estados podem e devem adaptar tais regras a seus propósitos. Uma vez que todos os estados norte-americanos possuem, hoje em dia, exigências regulamentadas para o aconselhamento dos pacientes pelos farmacêuticos, deve-se consultar a legislação sobre a prática farmacêutica do estado no qual é praticada, a fim de determinar as exigências específicas da legislação estadual sobre aconselhamento do paciente.

III.

LEI FEDERAL NORTE-AMERICANA

- A. Se a regulamentação da prática profissional é de competência dos estados, como o governo federal está envolvido? Você certamente conhece a preocupação do governo federal em obter e manter controle sobre os custos médicos; ele está particularmente preocupado com os custos médicos quando ele mesmo deve pagar a conta. Em 1990, o 101º Congresso incluiu na Omnibus Budget Reconciliation Act (OBRA '90)** dispositivos destinados a controlar a escalada dos custos médicos de programas de direito. De acordo com a OBRA '90, os farmacêuticos são responsáveis pelo aconselhamento dos pacientes e têm a obrigação de realizar a Revisão da Utilização de Medicamentos (DUR). Isso foi o resultado de uma série de estudos feitos pelo Office of the Inspector General (OIG) para o Department of Health and Human Services. Esses estudos descobriram que as funções clínicas desenvolvidas por farmacêuticos, que monitoram a terapia medicamentosa e ajudam os pacientes a utilizar de modo apropriado seus medicamentos, são serviços médicos valiosos, que, conseqüentemente, reduzem os custos da assistência médica (7 – 9). Embora a OBRA '90 refira-se apenas aos pacientes do sistema *Medicaid****, todos os estados expandiram essas regulamentações para todos os pacientes. Ver Capítulo 5 para maiores informações sobre requerimentos OBRA '90 para DURs.
- B. Um trecho da OBRA '90 (42USC 1396r-8), referente às exigências de aconselhamento do paciente pelos farmacêuticos é fornecido aqui (10). Note a similaridade entre os elementos recomendados pela *NABPs Model Rules* e pela OBRA '90 que os farmacêuticos devem discutir com o paciente.
- (I) O farmacêutico deve discutir com cada indivíduo que apresente uma prescrição – ou responsável por tal indivíduo (pessoalmente, sempre que possível ou por telefone, com ligação interurbana grátis) – assuntos relevantes, de acordo com o exercício do juízo profissional (compatível com lei estadual sobre a provisão de tal informação), incluindo os seguintes:
 - (aa) Nome e descrição da medicação.
 - (bb) Via, forma farmacêutica, via de administração e duração do tratamento medicamentoso.
 - (cc) Instruções e precauções especiais de preparo, administração e uso.
 - (dd) Efeitos colaterais, adversos e interações intensas mais comuns, bem como contraindicações terapêuticas, que possam ser encontrados, como evitá-los e quais ações são necessárias no caso de seu aparecimento.
 - (ee) Técnicas de automonitoramento da terapia medicamentosa.
 - (ff) Estocagem apropriada.
 - (gg) Informações sobre reutilizações.
 - (hh) Medidas a tomar em caso de falta de uma dose.
 - (II) Um esforço razoável deve ser realizado pelo farmacêutico para obter, registrar e manter, pelo menos, as seguintes informações sobre os indivíduos beneficiários deste subcapítulo:
 - (aa) Nome, endereço, número de telefone, data de nascimento (ou idade) e sexo.

*N. de T. Nos Estados Unidos, o médico pode indicar, na própria prescrição, quantas vezes a quantidade prescrita pode ser aviada com a mesma prescrição. Tal procedimento leva o nome, em inglês, de *refill*. O termo “reutilização” foi usado nesta tradução como adaptação do termo em inglês em questão. Existem condutas e normas específicas para esse procedimento.

**N. de T. Lei federal norte-americana que, entre outras providências, exige o aconselhamento dos pacientes durante a dispensação de medicamentos.

***N. de T. Programa norte-americano de assistência médica governamental.

- (bb) Histórico médico individual, quando significativo, incluindo estado(s) patológico(s), alergias e reações a medicamentos conhecidas e uma lista, o mais completa possível, dos medicamentos e correlatos relevantes.
- (cc) Comentários do farmacêutico relevantes à farmacoterapia do indivíduo.

Note que esta cláusula deverá obrigar o farmacêutico a realizar aconselhamento, quando o indivíduo beneficiário deste subcapítulo, ou o responsável por tal indivíduo, recusar tal aconselhamento (10).

IV. RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA O ACONSELHAMENTO DO PACIENTE

Há excelentes artigos em revistas, livros e programas disponíveis para estudantes de farmácia e farmacêuticos sobre a questão da educação do paciente e do aconselhamento. As seções que seguem neste capítulo fornecem uma introdução ao assunto. Embora a informação seja escrita a partir do ponto de vista de um paciente que recebe orientação de uma farmácia comunitária, os princípios podem ser facilmente aplicados a qualquer configuração de prática.

A. Ambiente físico adequado Discussões com os pacientes ou responsáveis sobre saúde, farmacoterapia e outros problemas médicos é uma atividade privada. Esse aspecto do aconselhamento ao paciente é fundamental e deve ser respeitado não importando se o local da prática é um quarto de hospital, clínica, farmácia comunitária ou um *drive-up window**. Alguns meios de realizar essa atividade de forma confidencial, em uma área semiprivativa, são exigidos pelo *Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA) de 1996. Se o ambiente se opõe à privacidade (p. ex., um *drive-up*), o farmacêutico deve solicitar que o paciente entre na farmácia ou combine para falar sobre questões relevantes por telefone.

B. Antes de preparar a prescrição** O processo de consulta não inicia com a transferência do produto para o paciente, mas quando a prescrição é recebida do paciente ou do agente deste.

1. Informações do paciente

- a. Perguntar ao paciente ou responsável se existe alguma informação relevante para o farmacêutico antes de preparar a prescrição. Por exemplo, o médico deu alguma instrução especial ao paciente? O paciente consegue abrir ou fechar lacres de segurança? Sobre a linguagem, o paciente pode ler o que diz no rótulo?
- b. Uma questão de importância crescente é a cobertura por terceiros dos medicamentos prescritos. Alguns planos têm restrições sobre quais medicamentos serão cobertos a custos variados aos pacientes. Os pacientes podem precisar de ajuda no entendimento de que uma restrição não implica que eles não podem obter um medicamento prescrito, mas isso pode significar que ele tenha que pagar mais para tê-lo ou a farmácia precisa de uma autorização prévia antes da dispensação. Isso pode ser complexo, em especial para os pacientes, as explicações e as discussões devem ocorrer em um ambiente tranquilo.
- c. Se a prescrição for para um produto de marca, verificar se um equivalente genérico pode ser legalmente dispensado. Caso seja possível, o paciente gostaria de um genérico? Quais são as implicações a respeito da terapia, custo para o paciente, cobertura de terceiros e copagamentos?

2. Revisão da utilização de medicamentos

- a. Realizar a revisão de utilização prospectiva normal conforme descrito no Capítulo 5. Existe alguma contraindicação para a nova terapia, alguma duplicação terapêutica com medicamentos atuais ou interações medicamentosas?
- b. Procurar não apenas por problemas com a nova prescrição, mas também revisar a terapia total do paciente. Problemas para monitoramento incluem o seguinte:
 - (1) Existem problemas com o cumprimento ou a sobreutilização na terapia atual?
 - (2) Necessita-se reforçar ao paciente sobre a importância e os benefícios de tomar a sua medicação conforme prescrito ou aconselhá-lo sobre as estratégias para melhorar a adesão ao tratamento?
 - (3) Ajuda para lembrar a dosagem, como um lembrete de pílula, um divisor de comprimidos ou uma caixa de comprimidos de bolso, seria útil?

*N. de T. Local onde os clientes são atendidos enquanto permanecem em seus automóveis.

**N. de T. Dispensação de produtos de venda sob prescrição. Nos Estados Unidos, os medicamentos de venda sob prescrição são dispensados em embalagens especiais preenchidas na própria farmácia, que contêm apenas o número de unidades da forma farmacêutica prescritas, e não em embalagens industriais fixas e pré-prontas. Eles são separados de frascos múltiplos e acondicionados em frascos especiais para esse fim, que recebem um rótulo elaborado individualmente para cada prescrição/paciente. Esse produto não é acompanhado da bula do fabricante. Todas as prescrições de medicamentos de venda sob prescrição (correspondentes no Brasil aos produtos com "tarja vermelha") são retidas na farmácia e não devolvidas ao paciente, como no Brasil.

C. No momento de entregar a medicação ao paciente

1. É aconselhável informar ao paciente a duração estimada da consulta e reconhecer seu direito de recusar o aconselhamento. Há o desejo de disponibilizar serviços, mas não se pode forçar o paciente a escutar. A maioria dos indivíduos é receptível a recomendações profissionais e aconselhamento; entretanto, podem existir circunstâncias que interferem no aconselhamento. Por exemplo, um paciente pode estar muito doente e desejar apenas, ou necessitar, ir para casa. Talvez o paciente seja uma criança, e os pais ou responsáveis não estejam, no momento, em condições de dar atenção ao aconselhamento. Deve-se ser sensível a esses tipos de necessidades. Em casos como esses, podem ser dadas apenas as informações mais essenciais e combinar um contato telefônico posterior, em um momento mais conveniente, para um aconselhamento mais completo. Pacientes com dor ou outros problemas provavelmente não se concentrarão; quando voltarem ao ambiente familiar de suas residências e experimentarem algum alívio é provável que sejam capazes de entender melhor e lembrar o que foi dito.
2. Manter uma atitude profissional honesta. Usar uma conduta profissional, mas amigável e descontraída. Essas atitudes devem auxiliar o paciente a sentir-se confortável e proporcionar uma atmosfera que o encoraje a fazer perguntas.
3. Usar uma linguagem apropriada às necessidades e ao nível do paciente. Evitar termos médicos técnicos e jargão profissional, a menos que se esteja falando com outros profissionais da área de saúde como médicos e enfermeiros. Ao mesmo tempo, não se deve subestimar o paciente. Muitos indivíduos possuem conhecimento suficiente para entender conceitos mais complexos. Discutir/conversar, mais do que palestrar, sobre os medicamentos pode ajudar a detectar o nível de conhecimento e entendimento do paciente.
4. O papel do farmacêutico na promoção do direito à autodeterminação para os pacientes é previsto no Código de Ética APhA, por isso é essencial que os farmacêuticos informem seus pacientes tanto sobre os aspectos positivos e negativos da terapia. Entretanto, devem ter precauções necessárias para preveni-lo, ou o responsável, sobre o assunto a ser divulgado de uma maneira delicada. Pense em como você se sentiria em relação ao uso de um medicamento caso o seu farmacêutico informasse que você poderia tossir sangue, ter uma parada respiratória ou uma convulsão. Você gostaria de tomar tal medicação?
5. Observar a linguagem corporal do paciente. Observar seu rosto pelo *feedback*; seus olhos podem indicar o entendimento. O paciente parece estar interessado no que está sendo comunicado ou você perdeu a atenção dele?
6. Estar consciente das diferenças culturais entre os indivíduos. Se o paciente for de uma cultura diferente, deve-se conhecer os aspectos dessa cultura que podem auxiliar na comunicação mais efetiva com ele.

V.

ELEMENTOS PARA O ACONSELHAMENTO AO PACIENTE

Orientações publicadas por várias agências e organizações fornecem ao farmacêutico uma lista de elementos (ou tópicos) para discussão na prestação de consultas a pacientes. A seguir estão algumas sugestões sobre como cobrir esses tópicos quando preparar a sua consulta utilizando o Formulário de Consulta (Consultation Prep Form) encontrado na Figura 6.1. Se você está inseguro sobre como fazer uma pergunta ou discutir um tema específico, as Figuras 6.2 e 6.3 incluem tópicos para um *checklist* para novas prescrições e reutilização de medicamentos.



A. Introdução

1. Estabelecer um relacionamento com o paciente

- a. Apresentar-se ao paciente, se este ainda não o conhece.
- b. Descobrir com quem se está falando: diretamente com o paciente, com familiar ou alguma outra pessoa ligada ao paciente. Pode ser proveitoso determinar como o paciente gostaria de ser chamado. Alguns preferem ser chamados pelo primeiro nome enquanto outros, em especial os mais idosos, podem se ofender com essa familiaridade. Isso também oferece uma oportunidade para uma impressão inicial sobre o nível de entendimento do paciente.

2. Intenção e duração da consulta

- a. Oferecer, em poucos minutos, aconselhamento no uso efetivo do(s) medicamento(s) prescrito(s) e respostas a quaisquer perguntas.
- b. Se o uso ou o monitoramento da medicação é complicado e necessita de um tempo maior, deve-se ser honesto com o paciente sobre isso. Ele pode querer apenas as informações mais essenciais, agendando um encontro mais completo em outro momento.
- c. Sensibilizar-se com os pacientes que estão visivelmente doentes. Estes precisam de um aconselhamento rápido, seguido de uma ligação telefônica para complementação.

3. Coleta de dados

- a. Se o paciente é novo na sua farmácia, documentar as seguintes informações para o registro dele: **nome, endereço, número de telefone, data de nascimento (ou idade), e sexo.** Outras informações pessoais que podem ser úteis incluem altura e peso, em especial para aqueles pacientes que necessitam de medicamentos de dose com base no peso ou superfície corporal.
- b. **Histórico médico anterior para fins de registro incluindo dados como doenças agudas ou crônicas, alergias conhecidas, reações adversas a medicamentos e uma lista de medicamentos abrangendo os prescritos, os de venda livre, os fitoterápicos e os suplementos alimentares usados pelo paciente.** Histórico do paciente quanto a vacinas requeridas; muitas farmácias comunitárias oferecem orientações para a gripe durante os meses de outono e inverno, e esse pode ser um modo de identificar pacientes potenciais para fornecer esse serviço.
- c. Não é falta de profissionalismo do farmacêutico perguntar sobre o uso de álcool ou tabaco, uma vez que essas substâncias têm sido associadas com condições médicas crônicas e interação com certos medicamentos. No entanto, você deve ser cauteloso ao perguntar para o paciente sobre o consumo de álcool ou uso do tabaco, pois ele pode hesitar em discutir o assunto. Seja claro com o paciente, pois é importante você conhecer essa informação e manter-se profissional e imparcial. Se o indivíduo usa no momento ou recentemente deixou de usar produtos do tabaco, isso pode oferecer a oportunidade para que você possa transmitir informações sobre o abandono do tabaco ou apoiá-lo em seu esforço de abandoná-lo.
- d. Em alguns casos, perguntar ao paciente sobre o histórico familiar pode ser importante para avaliar seu risco de desenvolver doenças crônicas, como doenças cardiovasculares.
- e. Se o paciente está reutilizando uma prescrição, verifique as informações atuais documentadas em seu registro de medicamentos e insira quaisquer atualizações.

B. Administração

1. Avaliar o conhecimento do paciente

- a. Avaliar a compreensão do paciente em relação à atual medicação prescrita e condição médica que será tratada, utilizando perguntas abertas. **O que o médico prescritor informou ao paciente sobre o medicamento? O paciente sabe o nome da medicação e a indicação de uso? Será que o prescritor instruiu o paciente sobre como tomar ou usar o medicamento e por quanto tempo? O que o paciente espera desta terapia?**
- b. Pergunte ao paciente se ele se já utilizou este tipo de medicamento antes. Em caso afirmativo, qual o resultado? Ele apresentou reações incomuns ou alergias à medicação?
- c. Em se tratando de uma reutilização de prescrição anterior, deve-se fazer perguntas para determinar a efetividade da terapia. Não perguntar apenas: Você tem alguma pergunta? Deve-se descobrir se o paciente acha que a medicação está “funcionando”; se sente algum efeito adverso; em que horário do dia ele utiliza o medicamento; se existem problemas com o esquema terapêutico ou de adesão, como ele está se sentindo; e que tipo de problemas medicamentosos ou de saúde, se algum, está experimentando.

2. Nome do medicamento, indicações e mecanismo de ação

- a. Conhecendo as informações anteriores sobre o paciente, pode-se verificar a sua compreensão atual sobre os medicamentos. Assim, não é necessário repetir qualquer informação que seja do conhecimento dele a menos que você necessite repassar informações importantes em relação à administração.
- b. **É absolutamente essencial estabelecer com o paciente o nome, a dosagem e a indicação terapêutica da medicação que está sendo dispensada.** Isso é uma importante precaução para prevenir erros pela dispensação de medicamentos ou dosagem erradas para o paciente. Muitos medicamentos têm nomes ou sonoridades parecidos, mas têm indicações de uso completamente diferentes.
- c. Discuta como é a ação esperada da medicação. Mais uma vez, evite o uso de termos técnicos e jargões médicos a menos que você esteja falando com um colega da área de saúde. Essa informação ajudará a ressaltar a importância de tomar a medicação conforme prescrito e auxiliará o paciente no acompanhamento da eficácia do tratamento.

3. Orientações de uso

- a. Ao discutir as indicações de uso contidas na prescrição e no rótulo com o paciente, usar o método **“mostrar e falar”**.
 - (1) Abra o frasco da medicação e “mostre” os comprimidos ou as cápsulas para si mesmo e para o paciente. Isso proporciona uma oportunidade de verificar que a medicação correta está no frasco. Você pode colocar algumas unidades na tampa do frasco, mas evite derramá-las ou tocá-las. Outra importância de “mostrar” o medicamento para o paciente ou responsá-

vel antes da dispensação é avaliar a capacidade do paciente em engolir a cápsula ou comprimido. Se a forma farmacêutica é muito grande para engolir ou não deve ser mastigada, cortada ou esmagada, você vai precisar discutir alternativas com o paciente e o prescritor.

(2) Em seguida, reveja o rótulo e a prescrição e leia ou “diga” as instruções para o paciente. “Mostrar e falar” também é importante na dispensação de reutilizações de medicamentos, pois o paciente pode confirmar se o medicamento dentro do frasco é o mesmo que foi tomado.

b. Também revisar quando o paciente deve começar a tomar o novo medicamento. Será que o médico prescritor indicou que a medicação deve ser iniciada imediatamente após o reavioamento da prescrição ou em uma data futura? Se o conselho não foi fornecido, o farmacêutico deve usar seu julgamento profissional ou contatar o médico para obter a informação.

4. Instruções especiais

a. Fornecer quaisquer informações especiais, tais como tomar de estômago vazio, engolir o comprimido inteiro ou administrar a medicação separadamente de outros medicamentos que o paciente também estiver usando. Verificar que rótulos auxiliares apropriados foram colocados no frasco da medicação para enfatizar instruções de uso especial.

b. Se tratar-se de forma farmacêutica especial, como inaladores, gotas oftálmicas e supositórios, é importante assegurar o entendimento do paciente quanto ao uso desses produtos. Em alguns casos, você pode ter de fazer demonstração ao uso do produto, especialmente inaladores ou injeções. Folhetos visuais devem ser fornecidos ao paciente contendo os passos envolvidos na utilização correta de um dispositivo, pois pode ser difícil lembrar até que o paciente se acostume com o procedimento pelo uso continuado do produto.

c. Procure saber se a medicação administrada no paciente é para uso emergencial. Beta-agonistas de curta duração para inalação em casos de asma, comprimidos sublinguais de nitroglicerina para dor no peito ou adrenalina injetável para alergias graves devem estar disponíveis para uso a qualquer momento e tê-los guardados em casa com os outros medicamentos não ajudará o paciente.

d. Reforçar qualquer mudança de estilo de vida recomendada pelo médico prescritor. Muitos medicamentos para doenças crônicas requerem que o paciente ajuste sua dieta (p. ex., redução do consumo de sal e gordura) e regime de exercício ou perca peso.

5. O que fazer a respeito de uma dose esquecida

a. Auxiliar o paciente no estabelecimento de diretrizes claras e específicas no sentido de decidir quando e se a dose esquecida deve ser pulada ou dobrada.

b. Oferecer estratégias para auxiliar na adesão à terapia e fornecer um marcador de doses, como um organizador de comprimidos (ou porta medicamentos), uma tabela de medicamentos ou um porta medicamentos de bolso.

6. Por quanto tempo usar a medicação

a. Os pacientes precisam estar cientes se a administração do medicamento será realizada apenas quando necessário ou de maneira contínua até que se complete o tempo prescrito; por toda a vida ou até determinação do médico.

b. Se a duração prevista da terapia não está clara, o farmacêutico deve contatar o médico prescritor para esclarecer essa informação para o paciente.

C. Interações medicamentosas, precauções/efeitos colaterais e monitoramento terapêutico

1. **Potenciais interações medicamentosas** Quais as interações medicamentosas importantes que o indivíduo deve saber? Embora o paciente não tenha qualquer interação medicamentosa, isso pode ocorrer em data posterior ou o perfil medicamentoso do paciente pode não estar atualizado até a data. Fornecer informações sobre interações potenciais de medicamentos, alimentos ou doenças e como evitá-las (p. ex., ingerir separado dos produtos lácteos) ou gerenciar a interação, se inevitável, no futuro.

2. **Precauções e efeitos adversos** Comunicar precauções e efeitos adversos é, provavelmente, a parte mais difícil para os farmacêuticos: O que deve ser dito? Quais são os aspectos mais importantes? O paciente poderá assustar-se se tomar conhecimento sobre os possíveis efeitos adversos mais sérios? A filosofia atual sobre a terapia medicamentosa diz que o indivíduo tem o direito de autodeterminação, que a ele devem ser dadas todas as informações sobre a terapia proposta, de maneira que possa tomar decisões.

a. Alguns fármacos apresentam muitos efeitos adversos que variam em significância clínica, dos menos graves aos severos. Em vez de ler a lista de efeitos adversos, comece a discussão enfatizando os mais comuns. Se você não está certo de quais são mais comuns, consulte uma fonte de referência que indique a incidência dos efeitos adversos em porcentagem.

b. Diferenciar os efeitos adversos que podem perturbar o paciente, sem dano clínico, daqueles que necessitam de atenção profissional. Por exemplo, uma tosse seca pode ocorrer durante

a terapia com lisinopril. Embora não seja grave, esse efeito adverso pode ser irritante para o indivíduo ou aqueles que estão à volta dele. Os pacientes devem ser instruídos a contatar o médico se isso ocorrer e tornar-se persistente. No entanto, inchaço na garganta ou língua acompanhado de dificuldade de respirar (sintomas de angioedema) é um grave efeito adverso da terapia com lisinopril e representa risco de vida requerendo atenção médica imediata.

- c. Se um efeito adverso puder ser minimizado por meio do horário da administração (p. ex., ingestão do medicamento com alimentos) ou diminuir com o tempo (p. ex., dor de cabeça causada pela terapia de nitroglicerina), comunicar essa informação ao paciente.
- d. Se um efeito adverso ocorrer ou persistir, fornecer ao paciente informações sobre as medidas adequadas a tomar. Os pacientes devem ser instruídos a não interromper uma medicação por conta própria, sem primeiro conversar com o médico ou o farmacêutico. O uso de alguns medicamentos pode ser imediatamente interrompido, enquanto outros podem exigir que o indivíduo reduza de modo gradativo a dose antes de interromper o uso da medicação.

3. Monitoramento da terapia

- a. Monitorar a terapia significa tanto encorajar o paciente a consultar um médico para acompanhamento ou realizar exames de laboratório como orientá-los sobre como identificar os sinais de melhora ou toxicidade. É importante proporcionar um período de tempo para o paciente observar se a terapia está funcionando, considerando que esse período pode variar de acordo com cada medicamento e a condição para a qual está sendo administrado.
- b. Você pode recomendar que o paciente use um diário para registro da administração de medicamentos, efeitos adversos, melhora nos sintomas, níveis dos exames laboratoriais, data/hora da última dose. Essa ferramenta pode ser útil para monitorar a eficácia da medicação e melhorar a adesão global à terapia.

D. Instruções para armazenamento As orientações são dadas em muitas referências, como a USP/DI ou a monografia do medicamento (ou bula fornecida pelo fabricante) que acompanha o medicamento. As instruções usuais são para manter fora do alcance das crianças, em local a temperatura ambiente (20 – 25°C) e ao abrigo da umidade.

E. Reutilizações

- 1. As reutilizações são autorizadas? Se sim, quantas vezes? Como o paciente deve solicitá-las?
- 2. Existe alguma circunstância especial? Por exemplo, se o paciente está muito doente e tomando um analgésico da Lista II, certifique-se de dar informações sobre como ele pode obter mais medicamento. Não é apropriado dizer que a reutilização da prescrição não é possível.

F. Verificação do entendimento do paciente

- 1. Fazer perguntas diretas para assegurar que o paciente entendeu todas as informações necessárias, porém isso deve ser feito de uma maneira delicada no momento em que você o estiver questionando. Talvez seja possível determinar o entendimento da pessoa de maneira que a responsabilidade pareça ser mais do farmacêutico do que dela. Pode-se dizer “Eu sei que lhe dei muitas informações. Mas para que eu possa ter certeza de que não esqueci nada importante, por que você não me conta o que entendeu de tudo que foi dito?”
- 2. Para complementar (não substituir) as informações prestadas durante a consulta, você também deve fornecê-las por escrito ou por meio de uma monografia do fármaco para cada medicamento a ser tomado pelo paciente para responder a quaisquer perguntas que possam surgir durante a terapia. Muitos programas de computador, empresas farmacêuticas e fontes terciárias fornecem informações sobre fármacos escritas especificamente para consumidores e oferecem várias monografias em outras línguas.

G. Encerramento Antes de o paciente ou seu responsável deixar sua farmácia, forneça-lhe um número de telefone, junto com o dia e a hora em que um farmacêutico estará disponível, para entrar em contato em caso de dúvidas ou preocupações. Se for o caso, esse também seria o momento adequado para estabelecer uma data, horário ou número de telefone para contato para dar seguimento ao acompanhamento da terapia.

VI.

AVALIAÇÃO DA HABILIDADE DE ACONSELHAMENTO

Para ajudar a avaliar suas habilidades de aconselhamento e monitorar o progresso, uma ferramenta de avaliação está ilustrada na Figura 6.4. Esta é uma amostra de formulário usado pelos preceptores de farmácia e professores da área clínica para avaliar as sessões de aconselhamento do paciente pelos estudantes de farmácia durante seus estágios e trabalhos práticos. Pode ser interessante pedir a um amigo ou familiar que utilize esse formulário para avaliar suas habilidades, enquanto você exercita esse aspecto da prática profissional.



Nome _____

Data _____

Preencha o formulário abaixo para ajudá-lo na preparação da sua consulta medicamentosa. Você pode listar informações importantes em uma resposta curta ou lembretes; sentenças completas não são necessárias.

Nome do medicamento, dose e frequência: _____

Coleta de dados: (a lista que deve ser obtida do paciente, antes de prosseguir, pois é importante para consulta.)

Indicação e mecanismo de ação:

Posologia e duração do tratamento:

1. **Primeira dose** (quando tomar, quantos tomar se iniciar com dias de atraso)
2. **Administração/questões de adesão** (com ou sem alimentação, que ferramentas de adesão ajudam no cumprimento?)
3. **Informações sobre dose esquecida**
4. **Estocagem/quantidade/reutilização**
5. **Tempo para obtenção do resultado**

Interações, efeitos adversos, precauções e administração

1. **Efeitos adversos mais comuns** (incluem administração: o efeito irá diminuir com o tempo? O medicamento poderá ser descontinuado ou ter a dose reduzida? Pode o paciente chamar o prescritor?)
2. **Graves, mas raros, efeitos adversos dos quais se deve estar ciente** (e chamar o prescritor)
3. **Interações medicamentosas potenciais** (incluir as mais comuns à base de plantas, OTC e interações com os alimentos.)

Figura 6.1 Formulário de Consulta. (*Continua*)

(Com permissão, University of Wisconsin School of Pharmacy, Pharmacotherapy Lab. Copyright 2007).

Objetivos do tratamento e monitoração para eficácia/toxicidade:

Estilo de vida e/ou tratamentos concomitantes (se apropriado):

O que você considera como os 3-5 mais importantes pontos para abordar com seu paciente?

(Coleta de dados, nome do medicamento, dose e frequência são considerados absolutamente necessários – eles não devem ser listados abaixo.)

1.

2.

3.

4.

5.

Que referências foram usadas para preparar esta consulta? (Você deve usar duas referências separadas)

1.

2.

Figura 6.1 Formulário de Consulta (*Continuação*)

	Sim	Não
1. Autoapresentação para o paciente - Olá, eu sou (nome), estudante de farmácia, e você é o Sr./Sra. (nome do paciente ou responsável)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Identificar o objetivo do aconselhamento/interação - Eu gostaria de alguns minutos para conversar com você sobre a sua medicação para ter certeza de que obterá o maior benefício dela. Tudo bem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Reunir dados pertinentes ao paciente (alergias, reações adversas a medicamentos, medicamentos de que faz uso atualmente, avaliar o conhecimento do paciente, etc.) - Primeiro, para ter certeza de que nossos registros estão atualizados, eu preciso fazer algumas perguntas sobre suas condições de saúde e qualquer uso da medicação corrente. (Colete/verifique a informação no prontuário do paciente, incluindo alergias, reações adversas, etc.) - Existe alguma coisa que você gostaria de mencionar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Nome do medicamento e dose - Sua receita é hoje para (nome do medicamento e dose). Outro nome para ele é (nome genérico ou de marca). - Você já usou essa medicação no passado? (ou) Você está familiarizado com este medicamento? - O que o Dr. (nome do médico) informou-lhe sobre este medicamento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Indicação e mecanismo de ação - Em que o médico disse que este medicamento iria ajudá-lo? - Este medicamento é uma (classe ou usado na medicina). Ele irá ajudar a curar/controlar/reduzir/prevenir (indicação) por (mecanismo de ação).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Posologia - Como o médico lhe disse para tomar este medicamento? - Tomar _____ vezes por dia. (Repassar, quando necessário, instruções especiais e verificar como o paciente irá se adaptar nesta posologia ou se ele/ela tem preocupações a respeito do horário.) - Se há um correlato, demonstrar adequação técnica ao paciente. - Ao tomar uma dose (instruir sobre o que fazer). - A primeira dose pode ser tomada (quando). - Você vê alguma dificuldade em tomar a medicação assim?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Duração do tratamento - Você deve observar algum benefício desta medicação (até quando). - Você vai tomar esse medicamento por (nº de dias) (ou), enquanto necessário para administrar (condição). - É importante tomar todos os dias (ou) apenas quando necessário para (condição).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Interações (medicamentos-alimento-doença) - (Explique as possíveis interações com os atuais medicamentos, alimentos, ou condições e como evitar ou controlar.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Efeitos adversos e administração - Às vezes, alguns efeitos indesejáveis ou inesperados podem ocorrer quando se utiliza esta medicação. Será que o médico prescritor mencionou qualquer coisa sobre isso? - (Mencionar efeitos adversos mais comuns e como minimizá-los ou evitá-los.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Precauções ou efeitos adversos e administração - Muito raramente os pacientes podem experimentar uma reação à medicação. É provável que isso não aconteça com você, mas se você notar (sintomas alérgicos, sinais de efeitos adversos) informe seu médico e farmacêutico na hora.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Objetivo da terapia e/ou autocontrole por parte do paciente - Você perceberá algum alívio/começará a se sentir melhor/notará alguma melhora dos sintomas por volta de (horas, dias, semanas, etc.). - Caso você não note qualquer melhora em seus sintomas, chame o médico prescritor ou farmacêutico.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Instruções de armazenamento - Conservar este medicamento em local fresco, seco e longe das crianças. - (Discutir instruções especiais de conservação aplicáveis.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Instruções de reutilização - O médico acrescentou (número) reutilizações se você precisar delas (ou) para que você possa continuar o tratamento. - (Se não repetirmos a dose indicada) O que o médico vai lhe dizer para fazer quando você terminar esta medicação?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Verificar a compreensão do paciente - Você tem alguma preocupação ou pergunta? - Nós passamos muitas informações muito rapidamente. Para ter certeza de que eu não esqueci nada, me diga como você está tomando este medicamento.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Encerramento - Se você tiver dúvidas ou problemas, por favor, não hesite em contatar-nos. - Posso telefonar-lhe na (data) para ver como você está? Estaria bom às (horário)? (Confirme o número de telefone, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 6.2 Esquema expandido para consulta com o paciente – Nova Prescrição.

(Com permissão, University of Wisconsin School of Pharmacy, Pharmacotherapy Lab. Copyright 2007.)

	Sim	Não
1. Autoapresentação para o paciente - Olá, eu sou <u>(nome)</u> , estudante de farmácia, e você é Sr./Sra. <u>(nome do paciente ou nome do responsável)</u> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Identificar o objetivo do aconselhamento/interação - Eu gostaria de alguns minutos para conversar com você sobre a sua medicação para ter certeza de que você obterá o maior benefício deles. Tudo bem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Confirmação de dados pertinentes ao paciente (alergias, reações adversas a medicamentos, medicamentos que usa atualmente, avaliar o conhecimento do paciente, etc.) - Primeiro, para ter certeza de que nossos registros estão atualizados, eu preciso fazer algumas perguntas sobre as condições de sua saúde e uso da medicação atual. (Continuar a obter/verificar as informações no registro, incluindo alergias, reações adversas, etc.) - Existe alguma coisa que você gostaria de mencionar? - O que mudou desde a última vez que nos vimos? - Que preocupações ou perguntas você gostaria de me mencionar hoje?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Nome do medicamento e dose - A reutilização da sua prescrição de hoje é para <u>(nome do medicamento e da dose)</u> ou um nome alternativo <u>(genérico ou comercial)</u> .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Indicação - Para que você está tomando este medicamento? - Como a medicação funciona para tratar/controlar a sua <u>(doença)</u> ? (Esclarecer melhor os sintomas da doença anterior; obter medidas específicas para confirmar objetivos.) - O que você está fazendo para monitorar sua <u>(condição)</u> ? (Lista de instrumentos de acompanhamento adequados. Ofereça-se para verificar o objetivo específico, isto é, medir pressão arterial, frequência cardíaca, glicose.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Posologia - Como você tem tomado esta medicação? (Se dispositivo, pedir para o paciente demonstrar.) - Que dificuldades você tem tido para tomar esta medicação? - O que você faz se esquecer a dose?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Efeitos adversos - Que tipo de problema você tem com esta medicação? (Detalhar para efeitos adversos específicos.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Monitorando a doença - Quando é a próxima consulta com seu médico/farmacêutico? (Detalhar sobre doenças específicas: estilo de vida, monitorando ferramentas e objetivos.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Instruções de estocagem - Como você tem armazenado esta medicação? (Estocar em local apropriado, seco e longe do alcance de crianças; confirmar alguma instrução especial para estocagem.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Instruções de reutilização - Você tem <u>(número)</u> reutilizações restantes. - (Se não tiver reutilizações) Quando o médico disse que você iria terminar esta medicação? (ou) Quanto tempo o prescritor recomendou permanecer com este medicamento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Encerramento - Há quaisquer outras preocupações? - (Resumir os pontos principais.) - (Oferecer contato, se necessário.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 6.3 Esquema expandido para consulta com o paciente – Medicação de reutilização.

(Com permissão, University of Wisconsin School of Pharmacy, Pharmacotherapy Lab. Copyright 2007.)

Estudante: _____		Avaliador: _____				
Nome da medicação: _____						
ÁREA DE CONTEÚDO		COMENTÁRIOS				
Coleta de dados pertinente ao paciente <ul style="list-style-type: none"> • Autoapresentação • Nome • Alergias/ADR • Histórico social • Finalidade/tempo de consulta • Medicamentos atuais (raio X, OTC, outros remédios) • Antecedentes médicos • Histórico familiar 						
Nome da medicação e indicação <ul style="list-style-type: none"> • Nome de marca/genérico • Mecanismo de ação • Indicação • Mostrar e falar 						
Posologia e duração do tratamento <ul style="list-style-type: none"> • Regime de dosagem • Primeira dose • Dose esquecida • Via de administração • Duração • Tempo para o efeito 						
Interações, efeitos adversos, precauções e administração <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos adversos graves e comuns • Precauções • Interações medicamentosas • Administração de efeitos adversos 						
Objetivos da terapia e automonitoramento <ul style="list-style-type: none"> • Objetivos da terapia • Acompanhamento com o prescritor • Técnicas de monitoramento • Terapia não medicamentosa 						
Encerramento <ul style="list-style-type: none"> • Armazenagem • Sumário do material • Verificação do entendimento • Endereço do paciente • Reutilizações 						
Processo:						
		Ruim	Insuficiente	Bom	Muito bom	Excelente
Audível		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Usa linguagem simples		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uso correto de termos		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doente sente-se à vontade		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mantém contato visual		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solicita perguntas abertas		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conduz a consulta no tempo apropriado		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Consulta adaptada às necessidades específicas do paciente		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não confia demais nas notas		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comentários adicionais:						

Figura 6.4 Formulário para avaliação da habilidade de aconselhamento.

(Com permissão, University of Wisconsin School of Pharmacy, Pharmacotherapy Lab. Copyright 2007.)

Referências

1. Higby GJ. Pharmacy in the American century. *Pharm Times* 1997; 63: 16–24.
2. Cipolle R, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical care practice*. New York: McGraw Hill, 1998.
3. American Pharmacists Association. Code of ethics for Pharmacists. Washington, DC: Author. última atualização 18/02/2005. Acessado em 01/09/2007 em <http://www.pharmacist.com/AM/Template.cfm?Section=Search1&template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=2903>.
4. American Society of Health-System Pharmacists ASHP guidelines on pharmacist-conducted patient education and counseling. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 431–434.
5. National Association of Boards of Pharmacy. Model rules for the practice of pharmacy. Park Ridge, IL: Author, 2007; 86.
6. National Association of Boards of Pharmacy. Model rules for the practice of pharmacy. Park Ridge, IL: Author. 2007; 100.
7. Office of Inspector General–Office of Analysis and Inspections. The clinical role of the community pharmacist. Department of Health and Human Services. Publication OAI-01-89-89020. Janeiro, 1990.
8. Office of Inspector General–Office of Analysis and Inspections. State discipline of pharmacists. Department of Health and Human Services. Publication OAI-01-89-89160. Janeiro, 1990.
9. Office of Inspector General–Office of Analysis and Inspections. Medication regimens: Causes of noncompliance. Department of Health and Human Services. Publication OAI-04-89-89121. Março, 1990.
10. 42USC1396r-8. Payment for covered outpatient drugs. Washington, DC: United States Code 2000, Suppl. 4. Acessado em 20/09/2007 em <http://frwebgate1.access.gpo.gov/cgi-bin/waisgate.cgi?WAIISdocID=301217408141+9+0+0&WAIISaction=retrieve>.

Parte II

Cálculos

Sistemas de Medida e Introdução a Cálculos Farmacêuticos

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Sistemas de medida

Conversão intersistema para pesos e volumes

Conversões de temperatura e cálculos de temperatura cinética média

Densidade e densidade relativa

Algarismos significativos

Métodos para cálculos farmacêuticos

I.

SISTEMAS DE MEDIDA

Atualmente, nos Estados Unidos, são usados três sistemas de medida: o sistema métrico ou Sistema Internacional de Unidades (SI), sistema apotecário e o sistema *avoirdupois*. O SI ou sistema métrico é agora o único sistema de medida aceitável para uso em farmácia e na medicina, mas uma vez que ambos os sistemas, apotecários e *avoirdupois* (às vezes chamado de *sistemas comuns* ou *usuais*), são utilizados tanto no comércio como em atividades da vida diária, por farmacêuticos e por técnicos de farmácia precisam ter conhecimento sobre os três sistemas. Aqui, apresentamos um resumo dos diversos sistemas; para um tratamento mais detalhado, consulte o capítulo sobre metrologia no *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, o livro-guia e sites relacionados a seguir.

A. Sistema métrico ou Sistema Internacional de Unidades (SI)

1. O sistema métrico foi formalizado na França no final do século XVIII. Este método emprega um sistema decimal que é lógico e fácil de usar. Ele foi adotado como um sistema legal (embora não obrigatório) nos Estados Unidos, em 1866. Naquele momento, o rápido desenvolvimento científico e industrial estava tomando espaço, e tornou-se claro que seria necessário um sistema de medida padronizado, reconhecido em todo o mundo. Em 1875, os Estados Unidos uniram-se a outros 20 países na assinatura do Tratado do Metro (*Treaty of the Meter*), que adotou o sistema métrico e estabeleceu a International Bureau of Weights and Measures para trabalhar internacionalmente na promoção e manutenção do sistema (1,2).
2. As unidades básicas originais do sistema métrico foram o metro para comprimento e o quilograma para massa. Por muitos anos o padrão de referência para o metro foi uma barra de platina-irídio com marcas gravadas delineando um metro, um bloco de 1 kg foi usado como padrão para massa. Os originais foram mantidos em um cofre na sede da International Bureau na França, e cada um dos países-membros do Tratado recebeu duas cópias dos padrões. Com o avanço da tecnologia, os padrões de referência para essas unidades básicas foram mudando ao longo dos anos. Era desejado que os padrões fossem baseados em características físicas imutáveis.

veis dos elementos especificados. Hoje em dia, o metro é definido como “o comprimento do caminho percorrido pela luz no vácuo durante o intervalo de tempo de $1/299.792.458$ de um segundo” (3), com um segundo equivalente a $9.129.631.770$ oscilações do átomo ^{133}Cs (2).

3. Em 1960, o sistema métrico foi redefinido e o Sistema Internacional de Unidades (SI) foi adotado. As unidades básicas do sistema métrico são as mesmas no SI, mas algumas foram acrescentadas ou atualizadas, e alguns dos símbolos e notações foram alterados e padronizados. Existem sete unidades básicas no SI: o metro (m) para comprimento, o quilograma (kg) para massa, o segundo (s) para tempo, o mole (mol) para quantidade de substância, o kelvin (K) para temperatura termodinâmica, o ampère (A) para corrente elétrica e a candela (cd) para intensidade luminosa (4). O grupo internacional responsável pela SI ainda está localizado na França e agora é chamado de Conference Generale des Poids et Mesures (CGPM); os Estados Unidos estão representados neste órgão pelo National Institute of Standards & Technology (NIST), uma ramificação do US Department of Commerce (4). Todos os símbolos, nomes especiais e fórmulas para unidades básicas, complementares e derivadas do SI estão listados na seção de tabelas diversas do *Merck Index*. Essas listas e outras informações úteis sobre o SI podem ser encontradas no livro *Guide to the Use of the Metric System* (Versão SI), que é disponibilizado pela U.S. Metric Association no seu *site* (5).
4. Em farmácia e medicina, na maioria das vezes, temos necessidade de medir ou utilizar unidades de comprimento, massa e volume.
 - a. Como afirmado anteriormente, a unidade básica de comprimento no SI é o metro, embora em farmácia seja usado com mais frequência o centímetro, que é 0,01 metro (i.e., $1/100$ de um metro).
 - b. A unidade básica de volume no SI é o metro cúbico (m^3), mas o litro (L), embora não seja uma unidade SI, é aprovado para uso nesse sistema para medir volume de líquido. O litro é a unidade fundamental de volume usada em farmácia e medicina; é o volume de 1.000 centímetros cúbicos (cm^3). Às vezes, encontra-se a sigla “cc”, utilizada para centímetros cúbicos, porém essa notação não segue as convenções do SI. Ademais, isso tem sido a fonte de erros em medicamentos (ver Tabela 1.1 no Capítulo 1) e não deveria ser usado.
 - c. Embora a unidade básica oficial de massa no SI seja o quilograma, o grama (g) tem sido utilizado como a unidade básica (ver adiante). Um grama é a massa de 1 cm^3 de água a 4°C . Porque 1 mL ($1 \text{ mL} = 0,001 \text{ L}$) é igual a 1 cm^3 , 1 mL de água também tem uma massa de 1 g. (Note que quilograma e grama são unidades de massa [não de peso], embora, na prática, costumamos usar o termo “peso”, quando nos referimos à massa. Neste texto, utilizaremos os termos “peso” e “massa” de modo intercambiável, embora tecnicamente o peso seja uma medida de força e é massa vezes aceleração gravitacional.)
 - d. Outras unidades métricas de comprimento, volume e massa são obtidas por meio da aplicação de prefixos para uma unidade fundamental apropriada: metro (m), litro (L) ou grama (g). O prefixo especifica uma potência de 10 que é multiplicada pela unidade básica. Por exemplo, o prefixo mili (m) está associado com múltiplos de 10^{-3} , de modo que um milímetro (mm) é 10^{-3} metros, um miligrama (mg) é 10^{-3} gramas e um mililitro (mL) é 10^{-3} litros. Os prefixos das unidades SI, juntamente com suas potências de 10 associadas e os seus símbolos, são apresentados na Tabela 7.1. Observe que o uso de letra maiúscula ou minúscula é importante; m minúsculo para mili significa 10^{-3} , enquanto M maiúsculo para mega designa 10^6 – uma diferença enorme! Letras maiúsculas são usadas para símbolos indicando potências de 10^6 e maiores. Note que, enquanto o símbolo SI para micro é a letra minúscula grega μ (μ), este símbolo não deveria ser usado quando expressa doses (p. ex., μg em vez de usar mcg.), pois μg pode facilmente ser lido como mg (ver Tabela 1.1 no Capítulo 1).
 - e. Unidades métricas de comprimento, volume e peso, mais comumente usados em Farmácia e Medicina são apresentados na Tabela 7.2. Na literatura científica mais antiga, você pode ver a unidade de comprimento angstrom, que usa o símbolo Å; $1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m}$.
5. A U.S Metric Association mantém um *site* na internet no qual são encontradas informações sobre o uso correto do sistema métrico SI; seu *Guide of the Use of the Metric System* (Versão SI) apresenta uma informação mais completa (4,5). Algumas das regras básicas são listadas aqui, e o formato correto para alguns dos símbolos mais usados em farmácia e medicina estão listados na Tabela 7.3 (4,5).
 - a. As formas abreviadas para as unidades de dimensão, tais como “cm” para centímetro, são chamadas *símbolos* em vez de abreviaturas.
 - b. Deve haver sempre um espaço entre os dígitos numéricos de uma quantidade e seu símbolo SI (p. ex., “5 g” em vez de “5g”).

Tabela 7.1 Prefixos SI, valores e símbolos

Potência de 10	Prefixo	Símbolo
10^{18}	exa	E
10^{15}	peta	P
10^{12}	tera	T
10^9	giga	G
10^6	mega	M
10^3	quilo	k
10^2	hecto	h
10	deca	da
1	não tem prefixo (unidade básica)	—
10^{-1}	deci	d
10^{-2}	centi	c
10^{-3}	mili	m
10^{-6}	micro	μ
10^{-9}	nano	n
10^{-12}	pico	p
10^{-15}	fento	f
10^{-18}	ato	a

- c. Os símbolos nunca são seguidos por ponto a menos que estejam no final de uma frase.
- d. Os símbolos são sempre escritos no singular, mas, quando é usada a forma por extenso para uma unidade, o plural é utilizado quando necessário. Por exemplo, escrever “5 mL” (e não “5 mLs”), mas escrever “5 mililitros”.
- e. Quando um símbolo é uma unidade composta, e é um quociente de duas unidades, este quociente pode ser designado com uma barra (“/”) ou um expoente negativo (p. ex., g/cm^3 ou g cm^{-3}). A letra “p” não é para ser usada para a palavra *por*, mas *por* pode ser escrito (p. ex., 5 miligramas por mililitro). (Nota: Em Farmácia e Medicina, ao escrever as concentrações de dose, o uso da barra não é recomendado por causa de erros de medicação que resultaram de lê-la como um número. Neste texto, a palavra *por* é usada no lugar da barra nessas circunstâncias.)
- f. Como observado anteriormente no exemplo de mili (m) e mega (M), o tamanho da letra é importante. Algumas das regras do SI que dizem respeito ao tamanho da letra são dadas aqui.
- (1) **Nomes** de unidades métricas (tais como grama, metro, kelvin) não são maiúsculas (a menos que, é claro, o nome esteja no início da frase), embora algumas unidades, como a

Tabela 7.2 Medidas métricas mais usadas em Farmácia e Medicina

Medidas métricas de comprimento
100 centímetros (cm) = 1 metro (m)
10 milímetros (mm) = 1 centímetro (cm)
1.000 micrômetros (μm) = 1 milímetro (mm)
Medidas métricas de volume
1.000 mililitros (mL) = 1 litro (L)
1.000 microlitros (μL) = 1 mililitro (mL)
Medidas métricas de peso
1.000 gramas (g) = 1 quilograma (kg)
1.000 miligramas (mg) = 1 grama (g)
1.000 microgramas (μg ou mcg) = 1 miligrama (mg)

Tabela 7.3 SI correto – símbolos métricos

Símbolo	Para
m	metro
cm	centímetro
mm	milímetro
L ou l	litro
mL ou ml	mililitro
kg	quilograma
g	grama
mg	miligrama
µg	micrograma
(mcg para receitas médicas)	
h	hora
s	segundo
cm ³	centímetro cúbico
centímetro	cúbico
(mL para receitas médicas)	
°C	Graus Celsius
K	Kelvin

Fonte: Correct SI-metric usage. U.S. Metric Association, <http://lamar.colostate.edu/~hillger/correct.htm>. Acessado em Maio de 2007.

unidade básica Kelvin e unidades derivadas, como o Newton (de força) e o Pascal (para pressão), sejam nomes próprios. A exceção é Celsius, que é sempre maiúscula.

- (2) A maioria dos **símbolos** métricos é escrita com letras minúsculas (p. ex., g e m), porém, em contraste com a unidade métrica dos nomes citados, os símbolos que têm o nome de pessoas são escritos com letras maiúsculas (p. ex., o símbolo de Newton é N, para Pascal é Pa e para Kelvin é K).
 - (3) Observe na Tabela 7.3 que o símbolo para litro pode ser maiúsculo ou minúsculo (L ou l, mL ou ml); L maiúsculo é o preferido nos Estados Unidos, no Canadá e na Austrália, enquanto a letra minúscula é usada na maioria dos outros países.
6. O itálico não é usado para símbolos métricos (p. ex. 5 g, não 5 *g*). Isso ocorre devido ao itálico ser usado com frequência para designar medidas em fórmulas matemáticas; por exemplo, em fórmulas de densidade e gravidade específica mostradas mais adiante neste capítulo, o *m* representa massa, e não metro.
 7. Tanto do ponto de vista da segurança do paciente como da transmissão da informação sobre quantidades, é importante conhecer e usar os símbolos SI corretos e atuais. Dois exemplos podem ajudar a ilustrar isso: a abreviação “Gm” era algumas vezes usada como símbolo para grama, mas no SI esse é o símbolo para gigametro; a abreviação “gr” tem, geralmente, sido mal utilizada e interpretada como grama, mas é o símbolo para o grão apotecário ou *avoirdupois*, o qual equivale a 64,8 mg. O g minúsculo sem o ponto é o único símbolo aceitável para grama. É essencial que todos os profissionais da saúde conheçam e utilizem os símbolos SI corretamente.

B. Sistema *avoirdupois*

1. O sistema *avoirdupois* é o sistema comum de peso utilizado no comércio e em casa nos Estados Unidos; embora o governo tenha incentivado a conversão para o sistema métrico (chamado metrização), tem sido uma árdua tarefa levar a indústria e a população a usar e pensar em termos de SI ou unidades métricas. Ainda medimos e damos nosso peso corporal em libras, compramos manteiga e carne em libras e massas e cereais por onça, e temos a postagem de cartas e pacotes calculadas com base em onças e libras, nos Estados Unidos.
2. As unidades básicas de massa para o sistema *avoirdupois* são o grão, a onça e a libra. O grão desse sistema tem a mesma massa do que o grão do sistema apotecário (ver Seção C, sistema apotecário), mas a onça e a libra são diferentes nos dois sistemas.

Tabela 7.4 Medidas de peso *avoirdupois*

437,5 grãos (gr) = 1 onça (oz)
16 onças (7.000 grãos) = 1 libra (lb)

3. No Reino Unido, no Canadá e nos países do *commonwealth**, o sistema Britânico Imperial de massa ainda é utilizado algumas vezes. Para os grãos, onças e libras, estas são as mesmas que as unidades comparáveis no sistema *avoirdupois*.
4. A conversão exata para massa entre os sistemas métrico e *avoirdupois* é 1 libra = 453,59237 gramas. Ver as Tabelas 7.4 e 7.7 para outros equivalentes e fatores de conversão. Na Tabela 7.7, a designação (av), na sequência de uma unidade *avoirdupois* é usada para distingui-la de uma unidade semelhante, mas não igual, à dos apotecários.

C. Sistema apotecário**1. Peso dos apotecários**

- a. O sistema apotecário para massa é usado somente em farmácia e medicina. Embora o uso desse sistema de medição seja desencorajado, algumas fórmulas com composição mais antiga são escritas usando o sistema apotecário, por isso é importante conhecer e compreender como converter quantidades dos apotecários para equivalentes métricos.
- b. As unidades de massa para o sistema apotecário são os grãos, o escrúpulo, o dracma (antigamente escrito *drachm*), a onça e a libra. Como afirmado, apenas o grão tem a mesma massa em ambos os sistemas, apotecário e *avoirdupois* (e no Sistema Imperial Britânico). Ver Tabelas 7.5 e 7.7 para os equivalentes apotecários e fatores de conversão. Na Tabela 7.7, a designação (ap) na sequência de uma unidade de apotecários é usada para distingui-la da unidade *avoirdupois*.

2. Volume líquido dos apotecários

- a. O sistema apotecário para medição de líquidos é o sistema comum para comércio e uso doméstico nos Estados Unidos. Tal como o sistema de pesos dos apotecários, ele era antigamente utilizado para prescrições e fórmulas de manipulação; porém, não é mais um sistema oficial para Medicina e Farmácia, e seu uso é desencorajado.
- b. As unidades de volume para esse sistema incluem a mínima, o dracma fluido e a onça fluida, o pint, o quarto e o galão. Ver Tabelas 7.5 e 7.7 para as diversas unidades de medida e equivalentes.
- c. O Sistema Imperial Britânico de volume usa os mesmos nomes de unidades, mas estas representam diferentes quantidades. Consultar uma referência adequada para os fatores de conversão ao usar uma fórmula baseada no sistema britânico.

Tabela 7.5 Medidas de volume e peso dos apotecários

Medidas de volume	
60 gotas (m) = 1 dracma fluido (fl(3) ou (3))	
8 dracmas fluidos = 1 onça fluida (fl(3) ou (3) ou oz)	
16 onças fluidas = 1 pint (pt ou O)	
2 pints = 1 quarto (qt)	
4 quartos = 1 galão (gal ou C)	
	(Cu)
Medidas de peso	
20 grãos (gr) = 1 escrúpulo (3)	
3 escrúpulos = 1 dracma (3)	
8 dracmas = 1 onça (3)	
12 onças (5.760) = 1 libra (lb)	

*N. de T. *Commonwealth* é um tipo de associação de estados soberanos independentes, a maior parte sendo antigas colônias britânicas. O *Commonwealth* tem historicamente por objetivo promover a integração entre as ex-colônias do Reino Unido, concedendo benefícios e facilidades comerciais, mas agora os seus objetivos incluem a assistência educacional aos países membros e a harmonização das políticas. Atualmente, os países da Comunidade representam cerca de 30% do comércio mundial.

Tabela 7.6 Medidas domésticas

Medidas de volume	
3 colheres de chá (t ou colher de chá) = 1 colher de sopa (T ou colher de sopa)	
2 colheres de sopa = 1 onça fluida (oz)	
8 onças fluidas = 1 xícara (xíc.)	
2 xícaras = 1 pint	
2 pints = 1 quarto	
4 quartos = 1 galão (gal)	
Medidas de peso	
16 onças (oz) = 1 libra (lb)	
Medidas de comprimento	
12 polegadas (in ou") = 1 pé (pé ou')	
3 pés = 1 jarda	

D. Medidas domésticas e outras medidas

1. As unidades de medida usadas nos Estados Unidos para cozinhar e para a vida diária são um conglomerado do sistema de pesos *avoirdupois* e do sistema apotecário de volume, uma mistura de gotas, colheres de chá, colheres de sopa, quartos, polegadas, pés, jardas, e assim por diante. Ver Tabela 7.6 para medidas domésticas e Tabela 7.7 para os equivalentes de conversão.
2. Devido à colher de chá ser bastante usada no ambiente doméstico para medir medicamentos líquidos, a USP tem um capítulo geral para discutir esse volume. O Capítulo (1.221) – Colher de chá – afirma que, embora uma colher de chá americana padrão tenha sido estabelecida pelo American National Standards Institute como contendo $4,93 \pm 0,24$ mL, para uso doméstico tal volume é de 5 mL. O Capítulo 1.221 orienta que medicamentos líquidos formulados para a administração oral de colher de chá deve ser feita com base em unidades de 5-mL (6). Portanto, para fins de dispensação de medicamentos, uma colher de chá corresponde a 5 mL.
3. No Capítulo 1.101 da USP – Medicamento em gotas – um conta-gotas farmacopeico é descrito; é especificado que a ponta libera entre 45 e 55 mg de água por gota (7). Usando a média de 50 mg/gota e, a densidade da água de 1 g/mL, isso daria 20 gotas/mL ou 0,05 mL/gota. Esse capítulo observa que outros líquidos têm viscosidades e tensões superficiais que são diferentes da água e, portanto, o mesmo conta-gotas daria diversas quantidades por gota para esses outros líquidos (7). A seção de vidrarias volumétricas no Capítulo 14 deste livro descreve o procedimento necessário para calibrar um conta-gotas antes de usá-lo como um dispositivo de dosagem. Felizmente, agora temos instrumentos de medição melhores e mais precisos para usar ou dispensar medicamentos líquidos para medida de doses.
4. Por um tempo, foi uma prática comum de médicos e enfermeiros usar símbolos de volume fluidos dos apotecários como abreviaturas para medidas comuns quando escreviam orientações para o uso das porções de uma prescrição médica. Essa prática hoje em dia é desaconselhada devido ao sistema apotecário ser agora considerado obsoleto, e porque cada símbolo com duplo significado é uma fonte para má interpretação e erro.
 - a. Apesar de um dracma fluido conter apenas 3,69 mL alguns prescritores usaram formalmente seu símbolo (℥) como abreviatura para colher de chá, que é 5 mL.
 - b. Apesar de a gota USP ser 0,05 mL, algumas enfermeiras usam o símbolo mínimo como abreviatura para gota. Um mínimo é 0,06 mL.
 - c. Ainda mais perigoso foi o uso do símbolo onça (℥) dos apotecários como abreviatura para 30 mL ou duas colheres de sopa, e o símbolo de meia onça (℥ss) como abreviatura para 15 mL ou 1 colher de sopa. Neste caso, farmacêuticos e médicos usaram ou interpretaram de forma errônea o símbolo (℥) como abreviatura para 1 colher de sopa, dando a metade ou o dobro da dose pretendida.

II.**CONVERSÃO INTERSISTEMA PARA PESOS E VOLUMES**

Parecia que a conversão entre os diferentes sistemas de medição seria bastante simples. Uma vez que na Farmácia usamos o sistema métrico ou SI, se somos apresentados a uma quantidade quer no sistema *avoirdupois* ou apotecário, parece lógico ir para uma tabela de fatores de conversão e utilizar

Tabela 7.7 Conversões equivalentes comumente usadas em farmácia e medicina

Conversões equivalentes de volume	
1 gota (gt)	= 0,05 mL
1 mL	= 20 gotas
1 colher de chá	= 5 mL
1 colher de sopa	= 15 mL
1 mL	= 16,23 mínimas
1 mínima	= 0,06 mL
1 dracma fluido	= 3,69 mL
1 onça fluida	= 29,57 mL
1 pint	= 473 mL
1 quarto	= 946 mL
1 galão	= 3785 mL
Conversões equivalentes de peso	
1 g	= 15.432 grãos
1 kg	= 2,20 libras (av)
1 grão	= 64,8 mg
1 onça (av)	= 28,35 g
1 onça (ap)	= 31,1 g
1 libra (av)	= 454 g
1 libra (ap)	= 373 g
1 libra (av)	= 7.000 grãos
1 libra (ap)	= 5.760 grãos
1 grão (av)	= 1 grão (ap)
Conversões equivalentes de comprimento	
1 polegada	= 2,54 cm
1 m	= 39,37 polegadas

o fator adequado para calcular o seu equivalente no sistema métrico. O problema é um pouco mais complexo, pois o fator a usar e o grau permitido de arredondamento dependem da situação; no geral aplicam-se os seguintes princípios.

- A.** Se a formulação, quer por uma prescrição médica ou de uma fonte de referência, está escrita no sistema apotecário, você deve usar três algarismos significativos para converter cada quantidade em seu equivalente métrico (8). (Ver Tabela 7.7 e Seção V, Algarismos significativos, neste capítulo.)
- B.** Se uma prescrição é escrita para um produto industrializado, a quantidade a dispensar ou a concentração de uma unidade de dosagem pode ser arredondada para a que está disponível comercialmente (8).
 - 1.** Por exemplo, se você tem uma prescrição médica para a pomada de hidrocortisona 1%, 1 oz, e o produto comercial é de 30 g, você pode dispensar esse montante ainda que uma onça *avoirdupois* seja 28,35 g, e uma onça dos apotecários seja 31,1 g. Da mesma forma, se na prescrição está escrito “hidrocortisona 1% pomada, 30 g”, e você tem um produto comercial que é uma onça *avoirdupois* (que é 28,35; 28,4 ou 28 g), você pode dispensar essa embalagem comercial, não precisará adicionar pomada extra a partir de outro tubo para fazer os exatos 30 g.
 - 2.** Da mesma forma, ao receber uma prescrição de uma unidade de dosagem no sistema apotecário, você pode dispensar uma unidade de dosagem industrializada com concentração comparável ao sistema métrico. Por exemplo, você tem uma prescrição de comprimidos de sulfato ferroso, 5 gr (i.e., 5 grãos), e o produto que há no estoque é 325, 320, ou 300 mg por comprimido, você pode dispensá-lo. Você não é obrigado a dispensar comprimidos que sejam $5 \times 64,8 \text{ mg} = 324 \text{ mg}$ (8).
- C.** Se a prescrição é de uma preparação manipulada com uma fórmula estabelecida, tal como a pomada de coaltar USP, e a quantidade a ser dispensada é escrita em um dos sistemas comuns, você pode dispensar o equivalente métrico arredondado (p. ex., 30 g).

III.

CONVERSÕES DE TEMPERATURA E CÁLCULOS DE TEMPERATURA CINÉTICA MÉDIA

Três escalas de unidades de temperatura são utilizadas no mundo: Fahrenheit, Celsius e Kelvin. Fahrenheit é o sistema comum em uso nos Estados Unidos, mas Celsius é o oficial, sendo também o sistema comum utilizado em quase todo o resto do mundo e usado quase exclusiva e internacionalmente em ciência. O Kelvin é a unidade básica de temperatura termodinâmica do SI, mas o grau Celsius é aceito nesse sistema.

A. Fahrenheit

1. A primeira escala moderna de temperatura foi desenvolvida no início do século XVIII pelo físico alemão Gabriel Fahrenheit. Como inventor e construtor de instrumentos de precisão, ele criou uma escala de temperatura que utilizou o grau ($^{\circ}$) como unidade individual de medição. O físico desenhou originalmente seu sistema com três pontos de temperatura: 0° para uma mistura de sal-gelo-água, 30° para o ponto de congelamento da água pura, e 90° para a temperatura normal do corpo humano.
2. Conforme as condições foram mais definidas, a escala estabeleceu 32° como o ponto de congelamento da água e 212° como o seu ponto de ebulição a uma pressão atmosférica normal. Isso forneceu uma faixa de 180° entre o ponto de ebulição e congelamento da água. Nessa escala refinada, a temperatura corporal normal tornou-se $98,6^{\circ}$. (As temperaturas, em especial a temperatura corporal, para fins clínicos, são arredondadas para o grau mais próximo.)
3. O símbolo para a unidade de medida na escala Fahrenheit é $^{\circ}\text{F}$.

B. Celsius

1. Aproximadamente 20 anos depois de Fahrenheit introduzir sua escala de temperatura, o astrônomo e físico sueco Anders Celsius desenvolveu o que ele considerava ser uma escala mais conveniente, uma que colocaria o ponto de congelamento da água a 0° e o seu ponto de ebulição em 100° .
2. Celsius usou o mesmo nome de unidade de medida, o grau ($^{\circ}$), mas visto que seu intervalo de temperatura cobre a mesma faixa (do congelamento à ebulição da água) que 180 graus Fahrenheit, 1 grau Celsius equivale a $180/100$ ($9/5$ ou 1,8) graus Fahrenheit.
3. O símbolo para a unidade de medida na escala Celsius é $^{\circ}\text{C}$. Devido à escala Celsius ser oficial nos Estados Unidos e ser o sistema aceito internacionalmente, quando um símbolo de grau ($^{\circ}$) é dado sem um C ou F, a temperatura é assumida como sendo Celsius. Essa convenção é utilizada na USP, no *Merck Index* e em outras referências científicas.
4. Devido ao intervalo de 100 graus entre o congelamento e a ebulição da água, o sistema Celsius foi inicialmente referido como o sistema de *graus centígrados*.

C. Kelvin

1. Cem anos depois, em 1848, o físico e matemático escocês Lord Kelvin trabalhou em ideias relacionadas com a segunda lei da termodinâmica e desenvolveu o conceito de temperatura absoluta. Usando a escala Celsius, o zero absoluto termodinâmico é $-273,1^{\circ}\text{C}$.
2. A unidade de medida Kelvin é a unidade SI básica para temperatura termodinâmica, veja na Tabela 7.3 que o símbolo para a unidade Kelvin é a letra K, escrito sem o símbolo de grau ($^{\circ}$).

D. Conversões entre os sistemas de temperatura

1. Mesmo que o sistema de temperatura Celsius seja mais lógico e mais fácil de usar, o Fahrenheit continua a ser o sistema mais utilizado nos Estados Unidos. Pacientes e a maioria dos hospitais e clínicas registram as temperaturas em $^{\circ}\text{F}$, apesar de algumas diretrizes clínicas usarem temperaturas Celsius. A comunidade científica utiliza temperaturas em graus Celsius quase que exclusivamente, exceto nos casos em que as temperaturas termodinâmicas são adequadas, situação na qual elas são dadas em graus Kelvin (K). Como resultado, é essencial que os farmacêuticos e os técnicos de farmácia, bem como outros profissionais da área das ciências médicas, sejam capazes de converter esses diferentes sistemas de medição de temperatura.
2. Conversão entre Fahrenheit e Celsius
 - a. As equações mais comuns para a conversão entre temperaturas Fahrenheit e Celsius utilizam dois fatores que diferenciam esses dois sistemas: (i) 0°C é igual a 32°F e (ii) 1 grau Celsius é igual a $9/5$ ou 1,8 graus Fahrenheit. Obtemos as seguintes equações.

$$^{\circ}\text{F} = \frac{9}{5} ^{\circ}\text{C} + 32 \quad \text{ou} \quad ^{\circ}\text{F} = 1,8 \times ^{\circ}\text{C} + 32$$

$$^{\circ}\text{C} = \frac{5}{9} (^{\circ}\text{F} - 32) \quad \text{ou} \quad ^{\circ}\text{C} = 0,556 \times (^{\circ}\text{F} - 32)$$

Devido à dificuldade de lembrar quando usar os parênteses e no caso de querer adicionar ou subtrair os 32, algumas pessoas acham mais fácil de memorizar apenas uma das equações acima e converter qualquer temperatura ($^{\circ}\text{F}$ ou $^{\circ}\text{C}$) desejada.

- b. Outro sistema de conversão que simplifica o cálculo foi desenvolvido. Esse método faz uso do fato de que -40° é o mesmo em ambos os sistemas. As etapas são as seguintes:
 - (1) Para a temperatura dada (não importa se é Fahrenheit ou Celsius), adicionar 40.
 - (2) Se a conversão for de Celsius para Fahrenheit, multiplicar a resposta obtida em (1) por $9/5$, se a conversão for de Fahrenheit para Celsius, multiplicar a resposta obtida em (1) por $5/9$.
 - (3) Subtrair 40 da resposta obtida em (2).
- c. Temperaturas, em especial a temperatura corporal para fins clínicos, são arredondadas no grau decimal.
3. Conversão entre $^{\circ}\text{C}$ e K é uma questão bastante simples, já que a unidade de medida em cada sistema é o grau Celsius. Como afirmado anteriormente, a escala Kelvin começa no zero absoluto termodinâmico, que é $-273,1^{\circ}\text{C}$. Portanto,

$$\text{K} = ^{\circ}\text{C} + 273,1 \text{ e } ^{\circ}\text{C} = \text{K} - 273,1$$

E. Temperatura cinética média (TCM)

1. Durante os anos de 1990, houve relatos de degradação de medicamentos resultante de condições de armazenamento e transporte inadequadamente controladas (incluindo o envio pelo correio de medicamentos prescritos). Embora as condições de armazenamento previstas para a maioria dos fármacos e medicamentos incluam a temperatura ambiente controlada (TAC) estabelecida pela USP, entendeu-se que as flutuações de temperatura fora desse intervalo foram por vezes inevitáveis. Como resultado, os estudos foram conduzidos pela USP, e debates e conferências foram realizados a fim de resolver esse problema de maneira prática, mas científica. O resultado final foi redefinir a TAC para incluir o conceito de temperatura cinética média (TCM). Essa definição da TAC é citada aqui:

Temperatura ambiente controlada – Uma temperatura mantida termostaticamente que abrange o ambiente de trabalho costumeiro de 20 a 25°C , resultando em uma temperatura cinética média calculada não superior a 25° e que permite variações entre 15 e 30°C , as quais são encontradas em farmácias, hospitais e depósitos. Desde que a temperatura cinética média permaneça na faixa permitida, picos transientes de até 40° são tolerados, porém não podem exceder 24 horas. Picos acima de 40° podem ser permitidos se o fabricante assim instruir (9).

Devido a essa nova definição da TAC, a temperatura em farmácias (incluindo todas as áreas de armazenamento de medicamentos) deve ser sempre mantida abaixo de 25°C , ou deve ser monitorada, a TCM deve ser calculada e a temperatura nessas áreas deve ser ajustada e mantida em conformidade com o padrão USP. Esses procedimentos e os cálculos são mostrados aqui.

2. A TCM ou T_k é a temperatura calculada única que fornece aproximadamente a mesma degradação do medicamento que ocorreria se o produto fosse submetido a várias temperaturas. Seu cálculo utiliza uma equação derivada da equação de Arrhenius e dá um valor que é um pouco superior a uma simples média aritmética. A equação para TCM é dada no Capítulo (1.160) da USP Pharmaceutical Calculations e é mostrada aqui (10).

$$T_k = \frac{\Delta H/R}{-\ln\left(\frac{e^{-\Delta H/RT_1} + e^{-\Delta H/RT_2} + \dots + e^{-\Delta H/RT_n}}{n}\right)}$$

Em que:

T_k = temperatura cinética média em K (Kelvin)

ΔH = calor de ativação ($83,144 \text{ kJ mol}^{-1}$)

R = constante universal dos gases ($0,0083144 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ deg}^{-1}$)

T_1 = temperatura média em K para o período 1 (p. ex., semana)

T_n = temperatura média em K para o *enésimo* período

n = número total de temperaturas de armazenamento registradas durante o período de observação anual (mínimo de 52 entradas semanais)

3. A equação TCM é usada como segue. (Consulte a Tabela 7.8 para os dados da amostra e Figura 7.1 para o cálculo das amostras associadas.)
 - a. A temperatura na farmácia ou área de armazenamento é monitorada e registrada. O método mais fácil é usar um dispositivo de gravação automática que dá um rastreamento das

Tabela 7.8 Ficha de controle de amostra para temperatura cinética média (TCM)

Semana	Data/hora	Temp. baixa °C	Temp. alta °C	Temp. média T_n °C	Temp. média T_n K	$\Delta H/RT$	$e^{-\Delta H/RT}$
1	01/01/00 09:00	17	25	21	294,1	-34,0020	$1,7105 \times 10^{-15}$
2	08/01/00 09:00	19	27	23	296,1	-33,7724	$2,1520 \times 10^{-15}$
3	15/01/00 09:00	20	24	22	295,1	-33,8868	$1,9193 \times 10^{-15}$
4	22/01/00 09:00	22	28	25	298,1	-33,5458	$2,6993 \times 10^{-15}$
5	29/01/00 09:00	23	29	26	299,1	-33,4336	$3,0198 \times 10^{-15}$
6-52							
Totais				117	1.482,5		$11,5009 \times 10^{-15}$
Médias				23,4	296,5		$2,3002 \times 10^{-15}$

temperaturas medidas em intervalos específicos (p. ex., a cada 30 minutos) ou dá uma temperatura alta e baixa para o período. Por exemplo, cada semana, no mesmo horário, o farmacêutico ou técnico de farmácia verifica o monitor de temperatura, anota e registra as temperaturas altas e baixas durante a semana anterior e calcula uma média aritmética ou uma média da temperatura alta e baixa. Tal temperatura, quando expressada em K é a T_n para semana.

- Esse procedimento é repetido semanalmente e as temperaturas médias são calculadas por um mínimo de 52 períodos igualmente espaçados por um ano.
- Usando a equação dada anteriormente, o farmacêutico utiliza os valores de T_1 a T_n para todas as semanas monitoradas para calcular a TCM do local de armazenamento. Por causa dos valores numéricos de ΔH e R , a equação de TCM é mais simples de se usar do que parece. Um exemplo de cálculo utilizando dados da Tabela 7.8 é mostrado na Figura 7.1.
- Essa informação é usada para fazer os ajustes necessários no equipamento de controle da temperatura da farmácia ou local de armazenamento.
- Se a temperatura no local de armazenamento é sempre mantida abaixo de 25°C, a TCM não precisa ser calculada.

IV. DENSIDADE E DENSIDADE RELATIVA

A. Definições

- Densidade: a massa de uma substância por unidade de volume a uma dada temperatura ($t^\circ\text{C}$) e pressão: $d^t = (m/V)^t$.
- Densidade relativa: a razão entre o peso de uma substância a $t^\circ\text{C}$ e o peso de uma substância de referência (normalmente água) de igual volume a $t^\circ\text{C}$ (11):

$$d_{t'}^t = \frac{(m/V)_{\text{teste}}^t}{(m'/V)_{\text{água}}^t}$$

B. Densidade

- Embora a densidade possa ser medida e indicada em qualquer massa e unidade de volume, quase sempre é dada em g/cm^3 , visto que 1 cm^3 é igual a 1 mL, a densidade em g/cm^3 é considerada como sendo numericamente igual à densidade em g/mL (12).
- Devido à densidade de uma substância mudar com a temperatura, a temperatura de medida é especificada (p. ex., a notação d^{20}_{20} 0,987 indica que a substância tem uma densidade medida de 0,987 g/mL a 20°C).
- Devido ao grama SI ser definido como a massa de 1 cm^3 de água a 4°C, a densidade da água nessa temperatura é 1,0000000 g/cm^3 (ou g/mL).

C. Densidade relativa

- A densidade relativa é mais fácil para ser medida com exatidão do que a densidade, portanto é indicada com mais frequência nas especificações de matérias-primas, em artigos científicos e em referências, como a USP/NF e *The Merck Index*.

$$T_k = \frac{\Delta H / R}{-\ln \left(\frac{e^{-\Delta H / R T_1} + e^{-\Delta H / R T_2} + \dots + e^{-\Delta H / R T_n}}{n} \right)}$$

- (1) O numerador da equação TCM, $\Delta H/R$, é simplesmente 10.000 K, como pode ser visto aqui:

$$\frac{\Delta H}{R} = \frac{83,144 \text{ kJ mol}^{-1}}{0,0083144 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ deg}^{-1}} = 10.000 \text{ deg}$$

- (2) No denominador da equação, o expoente de e para cada período de tempo é -10.000 dividido pela temperatura (em K) para aquele período de tempo. Por exemplo, se a temperatura média para uma dada semana é 21°C , a temperatura média em graus Kelvin é calculada assim: $21 + 273,1 = 294,1 \text{ K}$ (lembre-se da discussão na Seção III D, Conversões entre os sistemas de temperatura, que você soma $273,1$ à temperatura Celsius para converter em graus K). O expoente de e para aquela semana é calculado assim:

$$-\Delta H / R T_1 = -10,000 / 294,1 = -34,0020$$

- (3) Com o valor do expoente conhecido, o cálculo do valor de e dado para aquele expoente pode ser resolvido com uma calculadora de mão que tenha funções logarítmicas: use a tecla de operação e^x e entre o número ($-34,0020$ nesse caso). Para esse exemplo, a resposta é $1,7105 \times 10^{-15}$.
- (4) Os números para todos os períodos são então somados. Um exemplo disso é demonstrado na Tabela 7.8 onde, por simplicidade, dados para apenas cinco períodos de tempo são demonstrados. Nesse caso, a soma é $11,5009 \times 10^{-15}$.
- (5) Essa soma para todos os períodos é então dividida pelo número de períodos. Por exemplo, na Tabela 7.8, a soma $11,5009 \times 10^{-15}$ é dividida por 5 para dar $2,3002 \times 10^{-15}$.
- (6) Usando uma calculadora ou programa de planilha, tome o $-\ln$ desse número. Para exemplo,

$$-\ln 2,3002 \times 10^{-15} = 33,7058$$

- (7) A resposta é então dividida por 10.000 para obter a TCM em K. Nesse caso, a TCM é $296,7 \text{ K}$ ou $23,6^\circ\text{C}$. Tal cálculo é demonstrado aqui para essa amostra de dado.

$$T_k = \frac{10.000 \text{ deg}}{-\ln \left(\frac{11,5009 \times 10^{-15}}{5} \right)} = \frac{10.000 \text{ deg}}{-\ln(2,3002 \times 10^{-15})} = \frac{10.000 \text{ deg}}{33,7058} = 296,7 \text{ K} = 23,6^\circ\text{C}$$

Figura 7.1 Exemplo de cálculo da temperatura cinética média.

2. Ao medir ou indicar a densidade relativa, as temperaturas da substância-teste e da de referência (água) são especificadas (escrita, d_4^{25}). Na maioria das vezes essas temperaturas são as mesmas (i.e., $t^\circ\text{C} = t'^\circ\text{C}$). Por exemplo, nas monografias USP/NF, as especificações para densidade relativa são para $25^\circ\text{C}/25^\circ\text{C}$, salvo disposição em contrário da monografia (13), sendo indicado d_{25}^{25} . Sempre que você encontrar a notação d com duas temperaturas, significará que o valor é uma densidade relativa em vez de uma densidade, a qual tem um d com uma temperatura. É um pouco confuso ter o mesmo símbolo, d , utilizado tanto para a densidade como para densidade relativa.
3. Como a densidade relativa é uma razão, ela não tem unidades. No entanto, como já foi dito, a 4°C a água tem uma densidade de $1,0000000 \text{ g/mL}$, assim, quando substituído esse valor na equação fornecida na definição de densidade relativa, a densidade relativa da substância-teste a $t^\circ\text{C}$ em relação a água a 4°C (d_4^t) é igual à densidade da substância-teste a $t^\circ\text{C}$. Devido a essa equivalência, é admissível dar as unidades de densidade (g/mL) para indicar valores numéricos para a gravidade específica, o que é bastante vantajoso ao usar análise dimensional em cálculos que envolvem a densidade relativa.
4. Na manipulação, frequentemente usamos valores de densidade relativa publicados para converter a massa desejada de um líquido em um volume mais facilmente mensurável. Desde

que as medidas volumétricas são quase sempre limitadas à precisão de $\pm 0,1$ mL, é admissível empregar os valores de densidade sem correção quanto às diferenças de temperatura.

5. Quando a densidade relativa é utilizada para verificar ou determinar a identidade, a pureza ou a concentração de um líquido, é necessário mais precisão, e a temperatura deve ser considerada. Medições exatas de densidade relativa podem ser facilmente feitas com uma vidraria volumétrica conhecida como picnômetro, mas, em situações de composição, uma seringa pode ser usada como picnômetro improvisado. (Isso é ilustrado com o Exemplo da Prescrição 27.3 no Capítulo 27, Soluções.) As medidas, tanto para a substância quanto para a água devem ser feitas após a temperatura de cada líquido estar equilibrada utilizando um banho-maria à temperatura constante. Matematicamente, é mais fácil fazer essas medições usando as temperaturas dos valores de gravidade específica publicados na literatura. Se isso não for possível, consulte em um livro sobre análise de produtos farmacêuticos a equação necessária e os valores de densidade da água em diferentes temperaturas para fazer os ajustes necessários (11).
6. Os valores de densidade relativa e de densidade para muitos líquidos de interesse farmacêutico podem ser encontrados no *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, *The Merck Index* e *International Critical Tables of Numerical Data, Physics, Chemistry and Technology* (ICT).

D. Aplicações farmacêuticas para densidade e densidade relativa

1. Verificação da identidade e/ou da pureza de matérias-primas líquidas.
2. Controle de qualidade de preparações líquidas manipuladas.
3. Conversão entre a massa de um líquido e seu volume comparável. Isso é útil em várias situações: quando a fórmula a ser manipulada dá a quantidade desejada de um líquido em massa sendo mais prático medir o volume (ou vice-versa); para a realização do controle de qualidade e funções de formulação ao usar uma máquina automatizada de manipulação (um dispositivo que mede os ingredientes das soluções por gravimetria, em vez de métodos volumétricos) para fabricação de soluções para nutrição parenteral; para a realização de certos cálculos para matérias-primas líquidas, os quais têm suas concentrações expressas em percentuais de massa-massa (p. ex., ácido fosfórico, no Exemplo de Prescrição 27.3 no Capítulo 27).
4. Certas aplicações de diagnóstico clínico, como exame de urina.

V.

ALGARISMOS SIGNIFICATIVOS

A. Definições

1. Valor absoluto: é um número tomado pelo seu valor nominal, ou seja, um número contável.
2. Valor denominado: é um número que especifica uma quantidade em termos de uma unidade de medida, como 3 em 3 g.
3. Algarismos significativos: são algarismos de um número que começam com o primeiro algarismo à esquerda que não é um zero e termina com o último algarismo à direita que não é um zero ou é um zero que é conhecido ou considerado para ser exato. Exemplos da Tabela 7.7 de equivalentes de conversão com três algarismos significativos incluem o seguinte:

$$1 \text{ g} = 15,4 \text{ gr}$$

$$1 \text{ kg} = 2,20 \text{ lb} \text{ (o número mais exato é } 2,2046 \text{ lb, logo o zero, neste caso, é significativo)}$$

$$1 \text{ gr} = 64,8 \text{ mg} \text{ (o número mais exato é } 64,799 \text{ mg)}$$

$$1 \text{ oz (av)} = 28,3 \text{ g} \text{ (o número mais exato é } 28,3495 \text{ g)}$$

- B. Os algarismos significativos expressam o valor de um determinado número com a maior precisão possível, ou quando necessário para uma finalidade.
 1. Como indicado na seção anterior sobre as conversões entre os sistemas, na conversão das quantidades da formulação manipulada de um sistema comum (tal como o sistema apotecário) de medida para os equivalentes métricos, três algarismos significativos devem ser utilizados. Se os equivalentes de conversão com mais de três algarismos significativos são conhecidos, eles podem obviamente ser utilizados e, com o uso de calculadoras, o cálculo é facilmente realizado. Mais fatores de conversão exatos são dados na seção de tabelas diversas do *The Merck Index* e outras referências semelhantes.
 2. Na manipulação, o número de algarismos significativos registrado é muitas vezes limitado pelo equipamento de medição utilizado.
 - a. Seria incorreto relatar que você pesou 324,9 mg de pó em uma balança de torção Classe III ou em uma balança eletrônica com leitura de 1 mg, uma vez que esses instrumentos não medem com esse grau de precisão.

- b. Se a dose de um medicamento líquido está calculada para ser 0,34 mL, e você fará oito doses, o volume total necessário é 2,72 mL ($8 \times 0,34 \text{ mL} = 2,72 \text{ mL}$), mas seria incorreto informar que você mediu 2,72 mL em uma proveta graduada de 10 mL, pois seria impossível de ler o volume nessa vidraria com esse grau de precisão. Entretanto, nesses casos, o arredondamento é feito após a operação matemática; por exemplo, não arredondar a 0,34 mL a 0,3 mL antes de multiplicar por oito. Manter tantos dígitos quanto possível até obter a resposta final.
 - c. No caso de uma dosagem muito exata (p. ex., 2,72 mL, no exemplo anterior) ser realmente necessária para uma medicação, ou um dispositivo de medição mais preciso, como uma seringa apropriada ou uma micropipeta, devem ser usados uma diluição e um método de alíquota (ver Capítulo 10, Cálculo de alíquotas).
3. Ao lidar com as doses para os pacientes, dois diferentes princípios podem ser usados para determinar o grau de exatidão e precisão na utilização de um produto ou na manipulação de uma preparação personalizada: número de algarismos significativos e grau de arredondamento. Como você verá no Capítulo 9, Avaliando regimes de dose, as doses para os pacientes (em especial bebês e crianças) são dadas muitas vezes em termos de miligramas por quilograma (mg/kg) de peso corporal ou miligramas por metro quadrado (mg/m^2) da área de superfície corporal (ASC). Isso muitas vezes origina doses diferentes do padrão.
 - a. Tomemos como exemplo a situação com mercaptopurina no Exemplo de Prescrição 25.6 (Capítulo 25). A dose recomendada é de $75 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ dividida em duas doses, e o paciente tem uma ASC de $0,57 \text{ m}^2$. A dose diária é calculada para ser 42,75 mg ($75 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 0,57 \text{ m}^2 = 42,75 \text{ mg}$) com a quantidade por dose de 21,375 mg ($42,75 \text{ mg}/\text{dia} \div 2 \text{ doses}/\text{dia} = 21,375 \text{ mg}/\text{dose}$). Se expressar a dose individual com três algarismos significativos, a quantidade seria 21,4 mg; se usar uma dose arredondada para o miligrama, a dose seria de 21 mg. Nesse caso, a referência de dose afirma para aumentar a dose diária para o valor mais próximo de 25 mg, logo, a dose diária seria de 50 mg e a dose individual de 25 mg.
 - b. Ao usar o peso de um paciente em quilograma para determinar as doses do medicamento, existem algumas regras gerais de arredondamento do peso corporal em quilogramas, que é calculado a partir do peso do paciente em libras (14).
 - (1) Para adultos e crianças com peso corporal acima de 25 lb, arredondar o peso em quilogramas calculado para o próximo valor (p. ex., $30 \text{ lb} \div 2,2 \text{ lb}/\text{kg} = 13,6363 \text{ kg}$, arredondado para 14 kg).
 - (2) Para bebês e crianças com peso corporal entre 6 e 25 lb, arredondar o peso em quilogramas calculado com a aproximação de um décimo de um quilograma (p. ex., $10 \text{ lb} \div 2,2 \text{ lb}/\text{kg} = 4,545 \text{ kg}$, arredondado para 4,5 kg).
 - (3) Para bebês prematuros (cujo peso é expresso em gramas), o peso é arredondado à grama inteira mais próxima (p. ex., $2,5 \text{ lb} \div 2,2 \text{ lb}/\text{kg} = 1,13636 \text{ kg}$, arredondado para 1,136 g).
4. Ao lidar com **dados científicos**, não queremos dar a impressão de que o valor relatado é mais preciso do que o seu método de medição justifica. Portanto, ao realizar operações matemáticas (tais como adição e multiplicação) com um número denominado medido, existem regras-padrão para a determinação do número de algarismos significativos a relatar na resposta final. Você provavelmente já viu essas regras em manuais de química ou física. Para uma revisão desses princípios e para obter informações mais detalhadas sobre o assunto de algarismos significativos e as regras de arredondamento para relatos científicos, consultar um livro adequado sobre análises ou cálculos farmacêuticos.

VI. MÉTODOS PARA CÁLCULOS FARMACÊUTICOS

Como você sabe, cálculos farmacêuticos são essenciais para a prática farmacêutica – tudo, desde o cálculo de doses para pacientes até a determinação das quantidades de ingredientes para adicionar às misturas intravenosas e formulações manipuladas. Nessa fase de sua educação ou carreira, é provável que você já tenha desenvolvido alguns métodos favoritos e bem-sucedidos para fazer cálculos e, portanto, a seção seguinte pode servir como uma revisão ou pode fornecer novos *insights* usando métodos conhecidos de cálculo para a resolução de problemas relacionados à farmácia. Você descobrirá que existem muitas maneiras de realizar mesmo os cálculos mais básicos, logo você é encorajado a acessar várias fontes, como o Material complementar *on-line*, livros didáticos sobre os cálculos de farmácia, apostilas e manuais de laboratório e, depois, usar métodos comprovados que fazem sentido para você, porque você errará menos. Os métodos mostrados nesta seção têm aplicação geral para vários tipos de problemas. Para os métodos de cálculo específico para um determinado problema

ou área de prática, consulte os capítulos aplicáveis do presente livro (p. ex., para taxas de fluxo IV, consulte o Capítulo 34; para métodos de cálculo [como *alligation* e álgebra] especificamente utilizado para a diluição e concentração, ver Capítulo 8).

A. Razão e proporção

1. Alguns textos de cálculo farmacêutico definem uma razão como um quociente “de dois números” e uma proporção como “a expressão da igualdade de duas proporções” (15). Com essas definições, você realizaria um problema usando a razão e a proporção da seguinte maneira.

Exemplo 7.1

Dado: Você tem uma suspensão de antibiótico que é de 250 mg/5 mL e um paciente pediátrico que precisa de 100 mg. Você quer calcular o número de mililitros de suspensão que irá conter os 100 mg desejados. Usando razões de dois números, a proporção seria definida da seguinte forma:

$$\frac{250 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} = \frac{5 \text{ mL}}{x \text{ mL}}$$

Lembre-se de que para as proporções, o produto dos extremos (os primeiros e últimos números) é igual ao produto dos meios (os números do meio), então:

$$(250 \text{ mg})(x \text{ mL}) = (100 \text{ mg})(5 \text{ mL})$$

Resolvendo para x :

$$x = \frac{(100 \text{ mg})(5 \text{ mL})}{250 \text{ mg}} = 2 \text{ mL}$$

Uma dificuldade com este método é que pode haver confusão ao estabelecer a proporção: Você colocaria o x no numerador ou no denominador?

2. Outra abordagem para o mesmo método básico que alguns farmacêuticos acham mais intuitivo é para definir uma proporção “se, então”. Usando os mesmos dados, tal como consta no Exemplo 7.1, você resolveria esse problema, como mostrado aqui no Exemplo 7.2.

Exemplo 7.2

Se há 250 mg em 5 mL (250 mg/5 mL), **então** haverá (=) 100 mg em x mL (100 mg/ x mL). Esta proporção é definida da seguinte forma:

$$\frac{250 \text{ mg}}{5 \text{ mL}} = \frac{100 \text{ mg}}{x \text{ mL}}$$

Resolvendo para x , da mesma forma como no Exemplo 7.1:

$$(250 \text{ mg})(x \text{ mL}) = (100 \text{ mg})(5 \text{ mL})$$

$$x = \frac{(100 \text{ mg})(5 \text{ mL})}{250 \text{ mg}} = 2 \text{ mL}$$

Muitos dos problemas contidos neste texto são resolvidos usando a abordagem segundo as razões e proporções.

B. Análise dimensional

1. O método da razão e proporção funciona muito bem para problemas relativamente simples, mas muitos problemas farmacêuticos são mais complexos e exigem que você resolva proporções múltiplas para obter a resposta final desejada. O método de análise dimensional funciona muito bem para os casos mais complexos; com esse método, ao terminar a instalação do problema, se as unidades do lado direito do sinal de igual são as mesmas que as unidades desejadas, no lado esquerdo do sinal de igual, você resolveu corretamente o problema (desde que, é claro, as quantidades estejam com as unidades corretas).
2. É provável que você tenha aprendido esse método no ensino médio em Química ou Física, mesmo existindo pequenas variações desse sistema, o resultado final é o mesmo. Basicamente:
 - a. Comece por perguntar o que é(são) a(s) unidade(s) ou dimensão(ões) da resposta que você está procurando.

- b. Determine a informação necessária, incluindo as unidades, a partir do problema dado e todos os fatores de conversão necessários.
- c. Organize tais fatores como frações de uma maneira que quando você multiplicá-las, irá cancelar todas as unidades, exceto aquelas para a resposta desejada. É mais fácil se você escolher e organizar a primeira fração à esquerda para que a unidade do numerador da fração seja a mesma que a do numerador da resposta desejada.
- d. Ao organizar as frações, você terá que inverter algumas delas para poder cancelar as unidades desejadas (p. ex., 250 mg/5 mL podem precisar ser escritos como 5 mL/250 mg). Um exemplo tornará isso claro.

Exemplo 7.3

Você tem um paciente pediátrico que pesa 50 lb. O pediatra dela receitou cefaclor 15 mg/kg/dose a ser administrado duas vezes por dia. Você tem disponível a suspensão oral, que é de 125 mg/5 mL. Calcule o número desejado de mililitros para cada dose.

1. Determine a(s) unidade(s) da resposta que você está procurando e coloque para o lado extremo direito do espaço para a resolução de seu problema. Deixar espaço suficiente para a sua resposta e colocar à esquerda deste espaço um sinal de igual. Para esse exemplo, as unidades da resposta desejada são mililitros por dose.

$$= \text{mL/dose}$$

2. Determine as informações necessárias (incluindo unidades) a partir do problema e todos os fatores de conversão necessários: cefaclor 125 mg/5 mL; 15 mg/kg/dose; 50 lb; 2,2 lb/kg.
3. Organize as informações necessárias como frações múltiplas, começando com a fração contendo mL (unidade do numerador da resposta desejada) no numerador da primeira fração da série.

$$\left(\frac{5 \text{ mL}}{125 \text{ mg}} \right) = \text{mL/dose}$$

4. Após a primeira fração, organize as outras, para que cada uma das unidades indesejáveis anulem-se até que tudo que tenha restado sejam as unidades desejadas em ambos os lados da equação.

$$\left(\frac{5 \text{ mL}}{125 \text{ mg}} \right) \left(\frac{15 \text{ mg}}{\text{kg/dose}} \right) \left(\frac{\text{kg}}{2,2 \text{ lb}} \right) \left(\frac{50 \text{ lb}}{1} \right) = 13,6 \text{ mL/dose}$$

Se você resolver esse problema usando proporções, precisará de três equações: uma para converter o peso do paciente de libras para quilogramas, uma para calcular o número de miligramas por dose, a partir do peso do paciente em kg e 15 mg/kg/dose, e uma para determinar o número de mililitros por dose a partir dos miligramas calculados por dose e 125 mg/5 mL. Você pode verificar o porquê de a análise dimensional fazer cálculo de um problema tão complexo com mais facilidade e menos propenso a erros.

3. Ao usar a análise dimensional, existem situações em que você deve ter bastante cuidado ao usar unidades muito específicas de rotulagem. Isso é verdadeiro quando as mesmas unidades métricas básicas são usadas para dois diferentes tipos de quantidades. Um bom exemplo dessa situação é o uso de g/mL, tanto para a densidade de um líquido ou para a concentração de ingrediente ativo no líquido. A densidade é uma medida física, o número de gramas que pesa 1 mL, enquanto que a concentração é a quantidade (p. ex., o número de gramas) de um componente ativo por unidade de volume. Um exemplo pode tornar isso mais claro; o ácido clorídrico concentrado (i.e., ácido clorídrico NF) tem uma densidade de 1,18 g/mL (i.e., 1 mL de ácido pesa 1,18 g). Quando você analisa essa solução de ácido concentrado, acha que cada mililitro contém 0,37 g do químico HCl, 0,37 g/mL – as mesmas unidades métricas, mas dois valores muito diferentes para dois aspectos diferentes de um mesmo líquido. O Exemplo de Prescrição 27.3 no Capítulo 27 apresenta um exemplo de cálculo usando análise dimensional que ilustra um método para lidar com esse fenômeno. Obviamente é muito importante conectar clara e cuidadosamente as unidades corretas e os descritores a tais quantidades.

C. Fórmulas matemáticas

1. Para alguns cálculos temos fórmulas matemáticas que foram desenvolvidas para fins específicos. Em um caso como esse, preencha os dados necessários e resolva a equação. Exemplos incluem as fórmulas para calcular o pH e a concentração de ácido ou base (ver Tabela 18.1 no

Capítulo 18), equações para calcular a TCM e para a conversão entre graus Celsius e Fahrenheit (ver Seção III sobre o assunto neste capítulo), as equações para o cálculo da área de superfície corporal (ver Capítulo 9), e assim por diante.

2. Você deve ser capaz de verificar a validade de qualquer fórmula, incluindo as unidades do sistema métrico e realizar análise dimensional. Isso é ilustrado com a equação de White-Vincent para volumes isotônicos no Capítulo 11.

Referências

1. Penzes WB. Time line for the definition of the meter. National Institute of Standards and Technology, <http://www.nist.gov/div821/museum/timeline.htm>. Acessado em maio de 2007.
2. Layer HP. Length—evolution from measurement standard to a fundamental constant. National Institute of Standards and Technology, <http://www.nist.gov/div821/museum/length.htm>. Acessado em maio de 2007.
3. Taylor BN. NIST Special Publication 330—The international system of units (SI). Gaithersburg, MD: National Institute of Standards and Technology, 1991.
4. U.S. Metric Association. Guide to the use of the metric system (SI version). Northridge, CA: Author, 2007.
5. U.S. Metric Association. Correct SI-metric usage. <http://lamar.colostate.edu/~hillger/correct.htm2>. Acessado em maio de 2007.
6. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter (1221). 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 678.
7. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter (1101). 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 578.
8. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1990 USP XVII/NF XVII. Rockville, MD: Author, 1989; inside front cover, 1881.
9. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. General Notices. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 10.
10. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter (1160). 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 633–634.
11. Connors KA. A textbook of pharmaceutical analysis, 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 1982; 321–325.
12. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. General Notices. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 13.
13. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. General Notices. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 8.
14. O'Sullivan TA. Understanding pharmacy calculations. Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 2002; 5.
15. Ansel HC, Stoklosa MJ. Pharmaceutical calculations, 12th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 12–13.

Expressões de Quantidade e de Concentração e Cálculos

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Introdução

Expressões de quantidade e cálculos utilizados na terapia medicamentosa

Expressões de concentração e cálculos utilizados na terapia medicamentosa

Métodos para cálculos de quantidades e concentrações na preparação de misturas e diluições

Cálculos especiais envolvendo álcool USP

Cálculos especiais envolvendo ácidos concentrados

Cálculos especiais envolvendo soluções de formaldeído

Cálculos envolvendo sais e compostos contendo água de hidratação

I. INTRODUÇÃO

- A.** Uma das funções essenciais do serviço farmacêutico é assegurar que os pacientes recebam o fármaco desejado e a quantidade correta. Esses são dois componentes importantes dos cinco “direitos” reconhecidos dos pacientes que recebem medicamentos: o fármaco correto na dose exata pela via de administração correta para o paciente certo na hora certa. Embora fornecer o fármaco certo na quantidade correta seja considerado um direito fundamental dos cuidados médicos, a dificuldade de garantir que isso ocorra para todos os pacientes 100% do tempo é evidente em diversos estudos de erros médicos, incluindo o famoso Relatório do Instituto de Medicina 1999, “Errar é humano” (Do inglês: *To err is human*). As profissões de saúde continuam a lutar com esse problema; a dose/quantidade inadequada continua no topo da lista de causas de erros de medicação, conforme relatado por hospitais que fazem parte da rede MedMARx da USP para relato de erros (1). Embora a segurança de medicamentos seja uma responsabilidade conjunta dos membros da equipe de saúde, esta é claramente uma área na qual o farmacêutico e técnicos de farmácia podem exercer um papel importante.
- B.** Para fornecer doses corretas dos medicamentos aos pacientes deve-se ter uma boa compreensão das unidades de medida para os fármacos, expressões de quantidade e de concentração aceitas para medicamentos e preparações e conhecimento e habilidade em usar tais informações ao executar os cálculos necessários para o fornecimento correto da terapia medicamentosa. Sistemas e unidades de medida e técnicas básicas de cálculos foram apresentados no Capítulo 7, o que constitui a base para este capítulo sobre expressões de quantidade e concentração e cálculos, que, por sua vez, será utilizado no Capítulo 9 para cálculos e avaliações de doses e regimes de dosagens apropriados. Essa informação também será utilizada em outros capítulos deste livro, quando os exemplos de

prescrição e de ordens de medicação são avaliados. Mais importante, esse conjunto de habilidades e de informações é vital para fornecer segurança e eficácia terapêutica aos pacientes.

- C. Em geral, os seguintes fatores determinam o método aceito para representar a quantidade e a concentração de fármaco em uma forma farmacêutica.
 - 1. Representação exata da quantidade de fração ativa, uma molécula de fármaco ou íon, agindo em um receptor.
 - 2. Conveniência da medida.
 - 3. Via de administração.
 - 4. Tradição.

II.

EXPRESSÕES DE QUANTIDADE E CÁLCULOS UTILIZADOS NA TERAPIA MEDICAMENTOSA

A. Sistema métrico de massas e medidas (SI)*

- 1. As quantidades de excipientes e fármacos contidos nas formas farmacêuticas são expressas de acordo com o sistema métrico de massas e medidas.
- 2. O SI é descrito no Capítulo 7, e as unidades métricas de massa e volume mais usadas em farmácia e medicina são apresentadas na Tabela 7.2 daquele capítulo.
- 3. O Capítulo 14 contém informações sobre a utilização de balanças e aparelhos volumétricos para medir massas e volumes de medicamentos, formas farmacêuticas, e os ingredientes de manipulação. A utilização desse equipamento é demonstrada no Material complementar *on-line*, e vários exemplos de uso adequado de equipamentos de pesagem e medição são apresentados nos capítulos sobre formas farmacêuticas deste livro.

B. Unidades de atividade biológica

- 1. As unidades de atividade biológicas são usadas para certos produtos naturais, incluindo a insulina, heparina, e alguns antibióticos, vitaminas, medicamentos antineoplásicos, medicamentos biotecnológicos, vacinas e outros.
- 2. As unidades são específicas para cada fármaco ou produto natural de acordo com as normas estabelecidas nos Estados Unidos pela FDA e USP e internacionalmente pela Organização Mundial de Saúde.
- 3. Na maioria dos casos, as normas fornecem uma faixa de quantidade ou massa equivalente. Por exemplo, a monografia da USP para a insulina humana USP, “A sua potência calculada sobre a base anidra não é inferior a 27,5 unidades de insulina humana USP em cada mg” (2). O Exemplo de Prescrição 25.3, no Capítulo 25, usa a nistatina pó para ilustrar a conversão entre unidades de atividade e massa em miligramas, na manipulação de fármacos que tenham a sua dose expressa em unidades de atividade biológica.
- 4. A insulina é o fármaco mais comum com a potência expressa em unidades. Para facilitar a sua utilização e administração pelos pacientes, seringas especiais estão disponíveis com volumes marcados em unidades. É preciso ter cautela ao usá-las, pois as inscrições são específicas para uma concentração particular de insulina. Por exemplo, as marcas de unidade em uma seringa de insulina U-100 pode ser usadas para medir a insulina e, ainda, somente a insulina U-100 (insulina que possui a concentração de 100 unidades/mL).

C. Moléculas, moles e milimoles

- 1. A unidade mais fundamental das substâncias ativas que atuam em um receptor biológico é uma molécula de fármaco ou íon. No entanto, uma molécula de uma substância é demasiada pequena para ser uma quantidade útil do ponto de vista farmacêutico, pois lidamos sempre com um número grande de moléculas. Por conseguinte, é conveniente medir em termos de uma unidade maior. Normalmente, a unidade utilizada para tal finalidade é o mol (símbolo no SI, mol), que é o número de moléculas de Avogadro ($6,023 \times 10^{23}$).
- 2. Visto que não podemos contar as moléculas ou medir moles, é necessário um método para equiparar essas unidades com uma quantidade que possamos medir. A massa molar (MM) de um composto é a massa em gramas de 1 mol do composto, ou seja, é a massa em gramas de $6,023 \times 10^{23}$ moléculas. Por exemplo, a MM da água é de 18,0, o que significa que 18,0 g de água contêm $6,023 \times 10^{23}$ moléculas de água. Da mesma forma, a MM do fenobarbital é 232,2, ou seja, 232,2 g de fenobarbital contêm $6,023 \times 10^{23}$ moléculas de fenobarbital. Como

*N. de T. Sistema Internacional de Unidades (SI) foi sancionado em 1960 pela Conferência Geral de Massas e Medidas e constitui a expressão moderna e atualizada do antigo Sistema Métrico Decimal, ampliado de modo a abranger os diversos tipos de grandezas físicas, compreendendo não somente as medições que ordinariamente interessam ao comércio e à indústria (domínio da metrologia legal), mas estendendo-se completamente a tudo o que diz respeito à ciência da medição. O Brasil adotou o SI em 1962. A Resolução nº 12 de 1988 do Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (CONMETRO), ratificou a adoção do SI no País e tornou seu uso obrigatório em todo o território nacional.

os elementos, íons e moléculas reagem em proporções integrais (1:1, 1:2, e etc.), o mol é uma unidade mais útil do que o grama, mas este oferece a conveniência de medida.

3. O milimol (mmol) é uma unidade frequentemente utilizada em farmácia e medicina, em vez de moles, uma vez que as quantidades e as concentrações de fármacos requeridos são relativamente pequenas. Há 1.000 mmol/mol de um composto. O número de gramas por mol (g/mol, massa molar) também é igual ao número de miligramas por milimol (mg/mmol), por exemplo, 1 mmol de fenobarbital pesa 232,2 mg.
4. Um exemplo de fármaco que quase sempre tem sua dose expressa em milimoles é o fosfato, quando administrado em nutrição parenteral total (ver Capítulo 35). Neste caso, estamos interessados na quantidade de fósforo, a parte P do fosfato, e precisamos de uma maneira de conseguir isso. Um milimol de fosfato, seja na forma de $\text{H}_2\text{PO}_4^{-1}$, HPO_4^{-2} , ou PO_4^{-3} , contém a mesma quantidade de fósforo, P, mas todas as três formas têm massas diferentes (e diferentes números de miliequivalentes).

Os Exemplos 8.1 e 8.2 demonstram conversões entre unidades métrica e molar.

Exemplo 8.1

Calcular a massa em gramas a partir de moles:

Você tem uma fórmula que requer 0,5 moles de hidróxido de sódio (NaOH). O hidróxido de sódio está disponível como um sólido. Quantos gramas de NaOH você deve pesar? A massa molecular de NaOH = 40,0.

$$\left(\frac{40,0 \text{ g NaOH}}{\text{mol NaOH}} \right) \left(\frac{0,5 \text{ mol NaOH}}{1} \right) = 20,0 \text{ g NaOH}$$

Exemplo 8.2

Calcular milimoles a partir da massa em miligramas:

Você tem uma formulação líquida que contém 600 mg de cloreto de potássio (KCl) por cada colher de chá de xarope. Você quer saber quantos milimoles de KCl estão em cada colher de chá. A massa molecular do KCl = 74,5.

$$\left(\frac{\text{mmol KCl}}{74,5 \text{ mg KCl}} \right) \left(\frac{600 \text{ mg KCl}}{1} \right) = 8 \text{ mmol KCl}$$

D. Equivalentes e miliequivalentes

1. Quando se trata de eletrólitos em solução, estamos interessados em apenas um do par de íons. Por exemplo, com ácidos minerais podemos estar interessados apenas no número de íons H^+ em solução. Não nos importamos com o contra-íon, o Cl^- , o SO_4^{-2} , o NO_3^- , etc. Portanto, não iremos nos preocupar com a massa do ácido ou o número de moles do composto presentes, queremos saber quantos moles de H^+ estão presentes. O conceito de equivalente evoluiu de tal necessidade especial.
2. Os equivalentes (Eq), por vezes referidos como *equivalente molar*, correspondem ao número de contra-íons monovalentes necessários para reagir com cada molécula da substância. O ácido clorídrico (HCl) tem 1 Eq/mol, pois 1 mol do íon monovalente OH^- reage exatamente com um mol de H^+ no HCl. (Repare também que um mol de Na^+ reage exatamente com um mol de Cl^- no HCl.) O ácido sulfúrico (H_2SO_4) contém 2 Eq/mol, pois são necessários 2 moles de OH para reagir com 1 mol de ácido sulfúrico. O composto $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ tem 6 Eq/mol, porque, em solução aquosa, dois íons Al^{+3} são obtidos para cada $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, e eles reagem com seis ânions monovalentes, tal como seis Cl^- . O sulfato (3 SO_4^{-2}) também reage com seis contra-íons monovalentes, tal como seis Na^+ .
3. A definição de equivalente depende do tipo particular de reação sofrida, por isso está sujeito à certa ambiguidade. O número de equivalentes por mol de eletrólito com valência variável, como fosfato e carbonato, depende do pH da solução; por exemplo, Na_2HPO_4 com 2 Eq/mol é predominante em pH alto, enquanto NaH_2PO_4 com 1 Eq/mol predomina em pHs menores. Por essa razão, a concentração de fosfato para a terapia de reposição é expressa em termos de milimoles e não como miliequivalentes.
4. Tal como acontece com os moles, os equivalentes não podem ser medidos diretamente, sendo necessário um método para equiparar essas unidades com uma quantidade que possamos medir. O

massa equivalente ou equivalente-grama (Eq) de um elemento ou composto corresponde à massa em gramas que combina quimicamente com um equivalente de outro elemento ou composto. O massa equivalente do HCl corresponde à sua massa molecular, pois tal composto tem um equivalente por mol e reage com um equivalente de outro composto. O massa equivalente do ácido sulfúrico é igual a sua massa molecular dividida por dois, uma vez que o ácido sulfúrico possui dois equivalentes por mol. O massa equivalente de sulfato de alumínio é igual a sua massa molecular dividida por seis, porque há seis equivalentes por mole. Isso pode ser expresso pela equação geral:

$$\text{Peso equivalente} = \frac{\text{Peso atômico ou molecular da substância}}{\text{Número de equivalentes por peso molecular ou atômico}}$$

5. O miliequivalente (mEq), em vez do equivalente, é frequentemente utilizado em farmácia e medicina, pois quanto à dose de eletrólitos, estamos geralmente lidando com pequenas quantidades. Há 1.000 mEq por equivalente. O número de equivalentes por mol para um determinado composto é igual ao número de miliequivalentes por milimol para o mesmo.
6. Eletrólitos, como potássio, sódio, cálcio e cloreto, muitas vezes são dosados em termos de miliequivalentes porque, do ponto de vista terapêutico, o íon individual é que interessa. Com frequência, o método de expressar a dose de um eletrólito pode ser uma questão de tradição; por exemplo, as doses orais de cálcio geralmente são dadas em termos de miligramas ou gramas do composto (p. ex., carbonato de cálcio 500 mg), enquanto as doses parenterais de reposição de cálcio são expressas com frequência em termos de miliequivalentes (p. ex., Ca^{++} 4,6 mEq).
7. Há uma tendência em expressar as doses de eletrólitos em miligramas ou milimoles do íon pertinente em vez de miliequivalentes do íon ou gramas ou miligramas do sal. Esse método tem a vantagem de ser inequívoco, sendo o sistema utilizado internacionalmente hoje em dia; o equivalente (Eq) não é reconhecido como uma unidade SI. Quando há uma mudança nos sistemas, erros de interpretação podem ocorrer; existem relatos de doses escritas em termos de miligramas de sal (p. ex., 500 mg de cloreto de cálcio) e interpretadas e administradas na forma de miligramas de íon (p. ex., 500 mg de íons de cálcio, que corresponde a 1.836 mg de cloreto de cálcio, uma dose quase quatro vezes maior). Os farmacêuticos devem ser muito **cuidadosos** ao interpretar estas prescrições. Felizmente, a rotulagem dos produtos e livros de referência terapêuticos agora fornecem concentrações em todos os três sistemas (p. ex., uma injeção de cloreto de cálcio 10% [1 g/10 mL; cada mililitro de solução fornece 27,2 mg ou 1,36 mEq de cálcio]).

Os Exemplos 8.3 a 8.5 mostram os cálculos para a conversão entre miliequivalentes e miligramas de íons e massas de sais.

Exemplo 8.3

Calcular a massa em miligramas de sal dado em miliequivalente:

Um comprimido de suplemento de potássio contém 10 mEq de KCl. Quantos miligramas de KCl tem cada comprimido? A MM de KCl = 74,5.

$$\left(\frac{74,5 \text{ mg KCl}}{\text{mmol KCl}} \right) \left(\frac{\text{mmol KCl}}{1 \text{ mEq KCl}} \right) \left(\frac{10 \text{ mEq KCl}}{1} \right) = 745 \text{ mg KCl}$$

Exemplo 8.4

Calcular a massa em miligramas de um sal dado em miligramas do íon.

Uma dose de cloreto de cálcio é prescrita como 136 mg de íons cálcio. Quantos miligramas de cloreto de cálcio são necessários para essa dose? O cloreto de cálcio está disponível como o di-hidratado ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), que tem uma MM = 147; o íon cálcio tem um massa atômico de 40.

$$\left(\frac{147 \text{ mg CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}}{40 \text{ mg Ca}} \right) \left(\frac{136 \text{ mg Ca}}{1} \right) = 500 \text{ mg CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$$

Exemplo 8.5

Calcular em miliequivalentes a partir da massa em miligramas do sal:

O pó para solução oral para um produto de lavagem intestinal contém 568 mg de sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4). Quantos miliequivalentes de Na^+ estão nesse produto? A MM de Na_2SO_4 = 142.

$$\left(\frac{2 \text{ mEq Na}^+}{1 \text{ mmol Na}_2\text{SO}_4} \right) \left(\frac{\text{mmol Na}_2\text{SO}_4}{142 \text{ mg Na}_2\text{SO}_4} \right) \left(\frac{568 \text{ mg Na}_2\text{SO}_4}{1} \right) = 8 \text{ mEq Na}^+$$



(Para uma forma alternativa de conceituar e resolver este problema consulte o Material complementar *on-line*.)

E. Osmoles e miliosmoles

1. A pressão osmótica é discutida no Capítulo 11, Cálculos de isotonicidade. Basicamente, as soluções farmacêuticas que entram em contato com as membranas celulares devem ter a mesma pressão osmótica que o conteúdo da célula para evitar danos nos tecidos e desconforto. Devido à pressão osmótica ser uma propriedade coligativa, ela depende do número de partículas individuais de soluto (íons ou moléculas) por determinado volume de solução.
2. Um osmol (Osmol) é o número de moles de soluto presente multiplicado pelo número de partículas por molécula obtida quando o soluto é dissolvido em água. Os não eletrólitos, como a glicose, não se dissociam em solução, então 1 mol de glicose produz 1 osmol. O cloreto de sódio se dissocia em dois íons em solução aquosa, logo 1 mol de cloreto de sódio fornece dois osmoles. O sulfato de sódio (Na_2SO_4) fornece três íons por molécula, por isso há três osmoles por mol de sulfato de sódio.
3. A unidade de miliosmol (mOsmol), em vez de osmoles, é muitas vezes utilizada em farmácia e medicina. Há 1.000 mOsmol por Osmol. O número de osmoles por mol para um determinado composto é igual ao número de milimoles por milimol para essa substância.
4. Se um fármaco ou substância química está presente na forma sólida, como um hidrato (p. ex., $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), as moléculas de água não contam como partículas, pois meramente se tornam parte do solvente em solução aquosa.

Os Exemplos 8.6 e 8.7 mostram os cálculos para a conversão entre osmol e unidades métricas.

Exemplo 8.6

Calcular em osmoles a partir da massa em gramas:

A solução de cloreto de sódio isotônica (0,9%) tem 9 g de NaCl em cada litro de solução. Quantos osmoles têm em cada litro de solução? A MM de NaCl = 58,5.

$$\left(\frac{2 \text{ Osmol}}{\text{mol NaCl}} \right) \left(\frac{\text{mol NaCl}}{58,5 \text{ g NaCl}} \right) \left(\frac{9 \text{ g NaCl}}{\text{L}} \right) = 0,308 \text{ Osmol/L}$$

Exemplo 8.7

Calcular em miligramas a partir de miliosmoles:

Você quer adicionar soluto a um litro de água, de modo que existam 300 mOsmol nesta solução. Sua fonte de soluto é sulfato de magnésio hepta-hidratado ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), que tem uma MM = 246,5. Quantos miligramas de soluto você deve acrescentar?

$$\left(\frac{246,5 \text{ mg MgSO}_4}{\text{mmol MgSO}_4} \right) \left(\frac{\text{mmol MgSO}_4}{2 \text{ mOsmol}} \right) \left(\frac{300 \text{ mOsmol}}{\text{L}} \right) = 36,975 \text{ mg MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$$

III.

EXPRESSÕES DE CONCENTRAÇÃO E CÁLCULOS UTILIZADOS NA TERAPIA MEDICAMENTOSA

- A. A concentração** fornece a **quantidade de fármaco** ou substância ativa **por** quantidade (massa ou volume) de preparação.
1. Concentrações são usadas para expressar doses de todas as preparações tópicas. Nesse caso, a concentração possui uma importância conceitual, uma vez que o gradiente de concentração é a força que direciona a passagem de fármacos através das membranas ou barreiras, tal como a pele.
 2. A concentração também é empregada para expressar a quantidade de fármaco presente em uma preparação líquida de uso sistêmico – por exemplo, amoxicilina 250 mg/5 mL ou injeção de dextrose 5%.
 3. Para medicamentos de dosagem unitária, tais como cápsulas, comprimidos e supositórios, a dose é expressa em termos de quantidade do fármaco em vez de concentração. Entretanto, como o fármaco quase nunca é dispensado na forma pura, essas quantidades são realmente concentrações. Por exemplo, quando um rótulo de um frasco de acetaminofeno indica “acetaminofeno 500 mg” realmente significa que existem 500 mg de acetaminofeno **por** comprimido. Devido ao fato de os comprimidos conterem outros ingredientes (p. ex., excipientes

farmacêuticos, como ligantes, desintegrantes, lubrificantes) além do acetaminofeno, o comprimido pesa mais do que 500 mg; o conteúdo poderia ser expresso como uma concentração, tal acetaminofeno 500 mg por 750 mg de comprimido.

B. Unidades métricas de massa e volume

As unidades métricas de massa e volume podem ser combinadas para fornecer expressões de concentração.

1. Massa da substância ativa por massa do produto: por exemplo, uma pomada oftálmica de gentamicina 3 mg por grama (também escrito 3 mg/g) contém 3 mg de gentamicina em cada 1 g de pomada.
2. Massa da substância ativa por volume do produto: por exemplo, uma solução oftálmica de tobramicina de 3 mg por mililitro (também escrito como 3 mg/mL) apresenta 3 mg de tobramicina em cada 1 mL de solução; uma suspensão de amoxicilina 250 mg por 5 mL (também escrito como 250 mg/5 mL) apresenta 250 mg de amoxicilina em cada 5 mL de suspensão.

C. Molaridade e molalidade

1. A molaridade (M) é o número de moles de soluto por litro de solução. Por exemplo, uma solução de hidróxido de sódio 1 M contém 1 mol de hidróxido de sódio por litro de solução. Visto que a massa molecular do hidróxido de sódio é 40,0 uma solução de hidróxido de sódio 1 M contém 40,0 g de hidróxido de sódio por litro de solução (40 g/L ou 40 mg/mL).
2. A molalidade (m) é definida como o número de moles de soluto presente em 1.000 g de solvente.
3. Para soluções aquosas diluídas, os valores numéricos de molaridade e molalidade são quase iguais. Isso ocorre porque a água tem uma densidade de 1,0 g/mL, 1 litro pesa 1.000 gramas. Além disso, para soluções diluídas, a quantidade de soluto é pequena e, portanto, ocupa um volume muito pequeno na solução, sendo a densidade desta solução também muito próxima de 1,0 g/mL. Isso não é verdade para soluções mais concentradas nas quais há uma grande quantidade de soluto e quando a densidade do solvente e da solução não é igual a 1,0. O exemplo dado a seguir para Xarope NF é uma boa ilustração da grande diferença entre a molaridade e molalidade de uma solução concentrada.
4. Outros termos de concentração molar usados em farmácia incluem milimoles por mililitros (mmol/mL) ou milimoles por litro (mmol/L).

Os Exemplos 8.8 a 8.11 mostram métodos de conversão entre as concentrações molares e molal e quantidades e concentrações métricas.

Exemplo 8.8

Calcular a molaridade a partir de gramas de soluto por 100 mililitros de solução:

Ácido clorídrico diluído NF contém 10 g de HCl em 100 mL de solução. Calcular sua molaridade. A MM do HCl = 36,5.

$$\left(\frac{\text{mol HCl}}{36,5 \text{ g HCl}} \right) \left(\frac{10 \text{ g HCl}}{100 \text{ mL}} \right) \left(\frac{1.000 \text{ mL}}{\text{L}} \right) = 2,74 \text{ mol/L} = 2,74 \text{ M}$$

Exemplo 8.9

Calcular a quantidade de soluto em gramas necessária para preparar uma solução M de volume desejado:

Você quer fazer 500 mL de uma solução 3 M de NaOH; de quantos gramas de NaOH você precisa? A MM de NaOH = 40,0.

$$\left(\frac{40,0 \text{ g NaOH}}{\text{mol NaOH}} \right) \left(\frac{3 \text{ mol NaOH}}{\text{L}} \right) \left(\frac{0,5 \text{ L}}{1} \right) = 60,0 \text{ g NaOH}$$

Exemplo 8.10

Calcular a molaridade e a molalidade de uma solução a partir da sua concentração massa/volume e da densidade da solução.

O Xarope NF contém 850 g de sacarose em 1.000 mL de solução. Esta solução tem uma densidade de 1,3. A MM da sacarose = 342.

Molaridade (M) da solução:

$$\left(\frac{\text{mol sacarose}}{342 \text{ g de sacarose}} \right) \left(\frac{850 \text{ g de sacarose}}{1.000 \text{ mL de solução}} \right) \left(\frac{1.000 \text{ mL de solução}}{\text{L}} \right) = 2,49 \text{ mol/L} = 2,49 \text{ M}$$

Molalidade (m) da solução:

Devido à molalidade ser baseada em kg de solvente, para calculá-la, primeiro devemos obter a massa da solução utilizando a sua densidade e então usar essa informação para calcular a massa em quilogramas do solvente, a água.

Massa de 1 L da solução:

$$\left(\frac{1,3 \text{ g de solução}}{\text{mL solução}} \right) \left(\frac{1.000 \text{ mL de solução}}{\text{L}} \right) = 1.300 \text{ g de solução/L de solução}$$

Lembrando que as massas são aditivas:

$$\text{gramas de soluto} + \text{gramas de solvente} = \text{gramas de solução}$$

$$850 \text{ g de sacarose} + x \text{ g de água} = 1.300 \text{ g de solução/L}$$

$$x \text{ g de água} = 1.300 \text{ g de solução} - 850 \text{ g de sacarose} = 450 \text{ g de água/L de solução}$$

Cálculo da molalidade da solução:

$$\left(\frac{\text{mol sacarose}}{342 \text{ g de sacarose}} \right) \left(\frac{850 \text{ g de sacarose}}{\text{L solução}} \right) \left(\frac{\text{L solução}}{450 \text{ g de água}} \right) \left(\frac{1.000 \text{ g de água}}{\text{kg água}} \right) = 5,5 \text{ mol/kg de água} = 5,5 \text{ } m$$

Para aqueles que gostam de fórmulas, molaridade e molalidade podem ser interconvertidas utilizando:

$$M = m \times (\text{densidade da solução} - \text{concentração de soluto anidro, em g/mL})$$

Neste exemplo, para converter de M a m , resolva m :

$$m = \frac{M}{\text{densidade da solução} - \text{conc. de soluto}} = \frac{2,49}{1,3 - 0,85} = \frac{2,49}{0,45} = 5,5$$

Exemplo 8.11

Calcular em milimol por litro (mmol/L) a partir de miligrama por decilitro (mg/dL ou mg%):

Para a conformidade do Sistema Internacional de Unidades, as descrições dos níveis de colesterol no plasma sanguíneo foram alteradas de miligramas por decilitro (1dL = 100 mL), algumas vezes referido como mg%, para milimoles por litro. Um registro médico de um paciente hospitalizado mostra que o nível de colesterol é de 230 mg/dL. Qual o equivalente deste nível em mmol/L? A MM do colesterol = 387.

$$\left(\frac{\text{mmol coles.}}{387 \text{ mg de coles.}} \right) \left(\frac{230 \text{ mg coles.}}{100 \text{ mL}} \right) \left(\frac{1.000 \text{ mL}}{\text{L}} \right) = 5,94 \text{ mmol de colesterol/L}$$

D. Normalidade e miliequivalentes por mililitro (mEq/mL)

1. Normalidade (N) é definida como o número de equivalentes por litro de solução. Uma solução 1 N de HCl possui 1 Eq/L. Uma vez que a massa molecular do ácido clorídrico é 36,5 e corresponde a 1 Eq/mol, uma solução 1 N contém 36,5 g de HCl por litro de solução, e uma solução 1 N equivale a uma solução 1 M de HCl. Uma solução 1 N de ácido sulfúrico também contém 1Eq/L. Entretanto, uma vez que o ácido sulfúrico apresenta 2 Eq/mol, uma solução 1 N desse ácido possui 49 g (a metade de sua MM) de H_2SO_4 por litro de solução. Nesse caso, uma solução de H_2SO_4 1 N equivale a uma solução 0,5 M. Ambas as soluções, HCl 1 N e H_2SO_4 1 N, fornecem o mesmo número de íons H^+ por litro.

2. Outros termos de concentração usados na farmácia incluem o miliequivalente por litro (mEq/L) e o miliequivalente por mililitro (mEq/mL).

Os Exemplos 8.12 e 8.13 mostram métodos de conversão entre as concentrações em unidades métricas e concentrações em normalidade e em mEq/mL.

Exemplo 8.12

Calcular em gramas por litro a partir de normalidade:

Você quer fazer 500 mL de uma solução de ácido sulfúrico 1 N (H_2SO_4). Quantos gramas de H_2SO_4 você precisará? A MM do H_2SO_4 = 98,1.

$$\left(\frac{98,1 \text{ g H}_2\text{SO}_4}{\text{mol H}_2\text{SO}_4}\right)\left(\frac{\text{mol H}_2\text{SO}_4}{2 \text{ Eq}}\right)\left(\frac{1 \text{ Eq}}{\text{L}}\right)\left(\frac{0,5 \text{ L}}{1}\right) = 24,5 \text{ g H}_2\text{SO}_4$$

Exemplo 8.13

Calcular em miliequivalentes por mililitro a partir de gramas por mililitro:

Você tem um xarope de cloreto de potássio rotulado como 10% (10 g de KCl por 100 mL de xarope). A dose deste líquido é 1 colher de sopa (i.e., 15 mL). Você quer saber qual é o número de miliequivalentes de K^+ em cada dose. A MM do KCl = 74,5.

$$\left(\frac{1 \text{ mEq K}^+}{\text{mmol KCl}}\right)\left(\frac{\text{mmol KCl}}{74,5 \text{ mg de KCl}}\right)\left(\frac{1.000 \text{ mg}}{\text{g}}\right)\left(\frac{10 \text{ g de KCl}}{100 \text{ mL}}\right)\left(\frac{15 \text{ mL}}{1}\right) = 20,1 \text{ mEq K}^+$$

E. Osmolaridade e osmolalidade

- Os conceitos de osmolaridade e osmolalidade aplicam-se para soluções aquosas que entram em contato com membranas biológicas. Expressar concentrações de soluções farmacêuticas em osmolar é importante na avaliação da adequabilidade das soluções em que entram contato com tecidos e membranas sensíveis do corpo.
- A osmolalidade é o número de osmoles por quilograma de água. Para uma solução aquosa não eletrolítica que se comporta de modo ideal (não há dissociação ou associação), uma solução 1 *m* tem uma osmolalidade de 1 Osmol/kg de água. Para soluções aquosas de eletrólitos monovalente-monovalente como o NaCl, se este se comportasse idealmente e fornecesse dois íons por molécula, uma solução 1 *m* teria uma osmolalidade de 2 Osmol/kg de água.
- A osmolaridade é definida como o número de osmoles por litro de solução. Para um composto que não ioniza em água, uma solução 1 *M* tem uma osmolaridade de 1 Osmol/L de solução. Para soluções aquosas de eletrólitos monovalente-monovalente como o NaCl, se este se comportasse idealmente e fornecesse dois íons por molécula, uma solução 1 *M* teria uma osmolaridade de 2 Osmol/L de solução.
- Tal como acontece com molaridade e molalidade, os valores numéricos para a osmolalidade e osmolaridade são muito próximos em soluções diluídas, mas pode variar substancialmente nas soluções concentradas. Isso é bem ilustrado com a solução de sacarose 85% para a qual foram calculados os valores da osmolalidade e osmolaridade de 5,5 Osmol/kg de água e 2,49 Osmol/L de solução, respectivamente. É muito importante ter esta diferença em mente quando você fornece valores de osmolaridade ou osmolalidade. Na prática farmacêutica, a osmolaridade é usada com mais frequência, uma vez que geralmente preparamos soluções farmacêuticas em volume, e podemos estimar a osmolaridade a partir das massas dos solutos, suas massas moleculares e o número esperado de partículas por mol para cada espécie. Os valores obtidos a partir de tais cálculos são apenas estimativos, pois eles assumem que as partículas se comportam de maneira ideal: eletrólitos se dissociam completamente e não interagem uns com os outros, e nenhuma das partículas se autoassocia ou interage com as moléculas de água. Na realidade, soluções, em especial as concentradas, não se comportam de forma ideal.
- Como indicado o conceito de osmolaridade/osmolalidade é importante quando se trata de soluções que entram em contato com os tecidos sensíveis do corpo.
 - A osmolaridade de uma solução que é isotônica com os fluidos biológicos é de cerca de 0,307 Osmol/L ou 307 mOsmol/L.
 - Tentamos nos aproximar deste valor de osmolaridade, tanto quanto possível, quando preparamos soluções farmacêuticas que são administradas por via parenteral ou aplicadas topicamente em membranas sensíveis, como no olho.
 - Para a maioria dos adultos, o revestimento do trato gastrointestinal pode tolerar soluções altamente hipertônicas (as de alta osmolaridade). Em contraste, a mucosa gastrointestinal de recém-nascidos é sensível às soluções hipertônicas. As soluções orais para essas crianças devem ser próximas a 300 mOsmol/L (3,4).
- Devido aos desvios do ideal, quando a osmolaridade efetiva real é necessária, esta deve ser medida utilizando um método e equipamento apropriados; infelizmente, a osmolaridade não pode ser medida diretamente. Osmômetros (instrumentos utilizados em hospitais e laboratórios para medir as propriedades osmóticas de fluidos biológicos e outras soluções) mede a osmolalidade em vez da osmolaridade. É possível calcular a osmolaridade efetiva a partir da medida de osmolalidade, mas você deve saber (ou pode medir) a densidade da solução e a concentração do(s) soluto(s) na solução. Neste caso, a seguinte equação pode ser utilizada (5).

$$\text{Osmolaridade} = (\text{osmolalidade medida}) \times (\text{densidade da solução em g/mL} - \text{de concentração do soluto anidro, em g/mL})$$

Observe a semelhança entre esta equação e aquela usada para a conversão entre molaridade e molalidade, que foi mostrada no Exemplo 8.10. A utilidade dessa equação é um pouco limitada, pois em muitas situações estamos lidando com soluções complexas contendo vários ingredientes. Por exemplo, digamos que você está avaliando veículos líquidos orais para uso na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal. As especificações para o veículo do xarope fabricado Ora-Sweet fornece um valor de osmolalidade de 3.240 mOsmol/kg. Para converter essa concentração de osmolaridade é necessário ter a densidade do xarope e as quantidades exatas de todos os ingredientes; enquanto você pode medir a densidade do xarope, a informação exata dos ingredientes da formulação não está disponível. Felizmente, para a maioria dos fins farmacêuticos, estamos mais interessados em uma osmolaridade aproximada porque queremos determinar se a solução tem uma osmolaridade próxima ao valor desejado de 300 mOsmol/L que é a osmolaridade dos fluidos biológicos. Para o exemplo dado, você pode facilmente verificar que ambos Ora-Sweet (osmolalidade declarada de 3.240 mOsmol/kg) e o xarope NF (osmolaridade calculada de 2.490 mOsmol/L) são altamente hipertônicos e não seriam aceitáveis para uso em recém-nascidos.

Nota: Para um tratamento mais preciso sobre conversão entre osmolalidade medida e osmolaridade efetiva, consulte o Capítulo (785) da USP, Osmolaridade e osmolalidade.

Os Exemplos 8.14 e 8.15 mostram métodos de cálculo das concentrações osmolares a partir de concentrações métricas.

Exemplo 8.14

Calcular em miliosmoles por litro a partir de grama por mililitro:

A injeção de sulfato de magnésio está disponível na concentração de 50% de sulfato de magnésio hepta-hidratado (50 g de $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ /100 mL). Calcular a sua concentração em miliosmoles por litro (mOsmol/L). A MM do $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O} = 246,5$.

$$\left(\frac{1.000 \text{ mOsmol}}{\text{Osmol}} \right) \left(\frac{2 \text{ Osmol}}{\text{mol MgSO}_4} \right) \left(\frac{\text{mol MgSO}_4}{246,5 \text{ g de MgSO}_4} \right) \left(\frac{50 \text{ g MgSO}_4}{100 \text{ mL}} \right) \left(\frac{1.000 \text{ mL}}{\text{L}} \right) = 4.057 \text{ mOsmol/L}$$

Esta resposta corresponde a aproximadamente a osmolaridade calculada de 4.060 mOsmol/L fornecida no livro *Trissel's Handbook of Injectable Drugs*. Este livro também fornece a osmolalidade medida dessa solução, conforme determinado pelo abaixamento do ponto de congelamento, 2.620 mOsmol/kg, e como determinado pela pressão de vapor, 2.875 mOsmol/kg (6). Como você pode ver, para solução concentrada, os valores de osmolaridade calculada e osmolalidade medida são bastante diferentes.

Exemplo 8.15

Calcular a massa de sal, em unidades métricas, a ser adicionada por litro de solução para obter uma solução de concentração desejada em milimoles por litro.

Você quer fazer um suplemento de cálcio oral para um recém-nascido. Você irá utilizar gluconato de cálcio como fonte de cálcio, e deseja que a concentração da solução seja 300 mOsmol/L. Quantos miligramas de gluconato de cálcio você precisa para fazer um litro de solução? A MM do gluconato de cálcio = 430,4, e a fórmula é $\text{Ca}(\text{gluconato})_2$, o que significa que cada molécula fornece três íons.

$$\left(\frac{430,4 \text{ mg Ca de gluc.}}{\text{mmol Ca gluc.}} \right) \left(\frac{\text{mmol Ca gluc.}}{3 \text{ mOsmol}} \right) \left(\frac{300 \text{ mOsmol}}{\text{L}} \right) = 43.040 \text{ mg Ca de gluc.}$$

F. Percentual

- Em Farmácia e Medicina, as porcentagens são muitas vezes utilizadas para exprimir concentrações, por exemplo:
 - Substâncias ativas em produtos de uso tópico.
 - Teor de etanol e alguns excipientes, tais como conservantes, em produtos de uso externo e interno.
 - Alguns componentes das preparações parenterais.
 - Fármacos nas formas farmacêuticas de uso interno (o que é menos comum).
- O significado geral de *por cento* é “partes em 100” (do latim *per centum*, que significa “por 100”). Por convenção farmacêutica padrão, conforme determinado no *General Notices* da USP,

salvo indicação em contrário, por cento tem os seguintes significados com base no estado físico dos componentes (7):

- a. *Para misturas de sólidos e semissólidos*: percentual massa por massa, ou seja, o número de gramas do componente sólido em 100 g de mistura sólida ou semissólida. Por exemplo, a pomada de hidrocortisona a 1% contém 1 g de hidrocortisona em 100 g de pomada. Para esclarecer, o percentual massa em massa pode ser escrito como % (m/m). Quando uma monografia da USP ou um rótulo do produto indicar uma determinada porcentagem com as palavras “em massa”, isto significa % (m/m).
 - b. *Para soluções ou suspensões de sólidos em líquidos*: percentual massa por volume, ou seja, o número de gramas de componente sólido em 100 mL de solução ou preparação líquida. Por exemplo, a solução injetável de dextrose 5% contém 5 g de dextrose em 100 mL de solução. Para esclarecimento, o percentual massa em volume pode ser escrito como % (m/v).
 - c. *Para soluções de líquidos em líquidos*: percentual volume por volume, ou seja, o número de mililitros do constituinte líquido em 100 mL de solução ou preparação líquida. Por exemplo, o álcool isopropílico 70% contém 70 mL de álcool isopropílico em 100 mL de solução. Para esclarecimento, o percentual volume por volume pode ser escrito como % (v/v).
 - d. *Para soluções de gases em líquidos*: percentual massa por volume, ou seja, o número de gramas de gás em 100 mL de solução ou preparação líquida.
3. Algumas exceções existem para tais convenções, em geral para cálculos percentuais. Os ácidos concentrados e formaldeídos são dois exemplos deste caso. Alguns exemplos e recomendações sobre misturas percentuais desses compostos são apresentados nas seções deste capítulo, que discutem os cálculos especiais envolvendo esses produtos químicos. O Exemplo de Prescrição 27.3, do Capítulo 27, fornece um exemplo de uma solução de ácido concentrado prescrito em concentração percentual.

G. Razão de concentração

1. As concentrações de soluções ou misturas sólidas são, por vezes, expressas como razão de concentração em vez de porcentagens. Tal notação tem sido usada há muitos anos, provavelmente devido à tradição, mas é possível que seu uso ocorra porque alguns médicos consideram mais fácil de visualizar uma solução diluída de concentração escrita como 1:10.000, e não como o percentual 0,01%.
2. O uso dessa notação de concentração deve ser desencorajado, pois o simbolismo 1:x pode ser interpretado de duas maneiras: o emprego dos dois pontos pode significar “quantidade suficiente para fazer” ou “mais”. Pela definição farmacêutica padrão, o emprego dos dois pontos significa “quantidade suficiente para fazer” (8). Por isso, uma razão de concentração de 1:1.000 será interpretada como:
 - a. *Para soluções de sólidos em líquidos*: 1 g de soluto ou sólido em 1.000 mL de solução ou preparação líquida.
 - b. *Para soluções de líquidos em líquidos*: 1 mL de constituinte líquido em 1.000 mL de solução ou preparação líquida.
 - c. *Para misturas de sólidos em sólidos*: 1 g de constituinte sólido em 1.000 g de mistura sólida.
3. Um exemplo de preparação com a concentração expressa em razão de concentração é dado no Exemplo de Prescrição 27.1, na qual se trata de uma solução de permanganato de potássio em água. A concentração prescrita é de 1:6.000, que corresponde a 1 g de permanganato de potássio em 6.000 mL de solução aquosa.
4. Nem todos os prescritores estão bem informados sobre as convenções mencionadas e podem usar a notação de razão em um sentido mais coloquial. Você pode receber ordens de prescrição para as quais os prescritores desejam que os dois pontos sejam interpretados como um “mais” em vez da forma convencional “quantidade suficiente para fazer”.

Exemplo 8.16

R Pomada de gentamicina
Vaselina sólida 1:2
Dispensar 30 g

Duas interpretações são possíveis:

1. Se for interpretada pela convenção oficial (quantidade suficiente para fazer), a pomada seria preparada pela pesagem de uma parte da pomada de gentamicina (15 g) seguida da adição de quantidade suficiente para obter duas partes totais da mistura (30 g de pomada) com a vaselina sólida. Em outras palavras, haveria uma parte da pomada de gentamicina e uma parte de vaselina sólida em um total de duas partes.

2. A alternativa de interpretação como *mais* significaria misturar uma parte da pomada de gentamicina (10 g) com duas partes de vaselina sólida (20 g) para um total de três partes (30 g).

- a. Essa ambiguidade de interpretação não causa uma grande inexatidão na preparação se a solução ou mistura for muito diluída. Se, no entanto, como no exemplo anterior, a preparação for bastante concentrada, a interpretação errônea resultaria em um erro considerável na concentração do produto. Em casos como esses, deve-se consultar o médico para esclarecimentos. O Exemplo de Prescrição 25.3, no Capítulo 25, ilustra esse processo.
- b. Às vezes, as evidências podem lhe dar uma dica quanto à intenção do prescritor. Por exemplo, se 226,80 g são prescritos e a designação da razão da concentração é 1:7, a interpretação desejada dos dois pontos é provavelmente “mais”, ou seja, 28,35 g do componente A “mais” 198,45 g do B para dar um total de 226,80 g. Em contrapartida, se 226,80 g forem prescritos e a designação de razão de concentração é 1:8, a interpretação desejada dos dois pontos é provavelmente “quantidade suficiente para fazer”, isto é, 28,35 g do componente A mais 198,45 g do B para dar um total de 226,80 g. Quando em dúvida, deve-se consultar o médico sobre a real intenção.

IV. MÉTODOS PARA CÁLCULOS DE QUANTIDADES E CONCENTRAÇÕES NA PREPARAÇÃO DE MISTURAS E DILUIÇÕES

No Capítulo 7, três métodos para realizar cálculos farmacêuticos foram apresentados: razão e proporção, análise dimensional e fórmulas matemáticas. Em adição a estes métodos, são poucas as técnicas que são especialmente úteis no cálculo de quantidades e concentrações, no momento de preparar, caracterizar e rotular as preparações farmacêuticas. Esses métodos de cálculo são descritos aqui, e exemplos fornecidos para ilustrar o seu uso. No final desta seção, vários problemas, do simples ao complexo, são apresentados e resolvidos utilizando os diversos métodos e técnicas, sendo que, muitas vezes uma combinação de métodos é mais eficiente. Quando executar cálculos como esse, use os métodos e técnicas que fazem mais sentido para você, para o tipo de problema apresentado.

A. Por cento: $\text{porcentagem} \times \text{total} = \text{parte}$

1. Esta é uma fórmula geral que você provavelmente aprendeu na escola para o cálculo de juros de contas de poupança. Ela fornece um método simples muito útil na realização de cálculos de quantidades e concentrações, quando a concentração da substância é dada em porcentagem.
2. O problema mais típico é uma ordem de prescrição ou fórmula que fornece a concentração desejada da(s) substância(s) ativa(s) em por cento (i. e., a *porcentagem*) e a quantidade a dispensar (i.e., o *total*) em gramas ou mililitros. Na manipulação de tal preparação, o primeiro passo é calcular a quantidade da substância ativa prescrita (i.e., a *parte*). Todas as regras USP para porcentagens (m/m, m/V e V/V), no que diz respeito a sólidos e líquidos, são aplicáveis.

Exemplo 8.17

R Ácido salicílico 10%
 Vaselina sólida qsp 30 g
 Calculando a quantidade de ácido salicílico:
 $\text{Porcentagem} \times \text{total} = \text{parte}$
 $10\% \times 30 \text{ g} = 0,1 \times 30 \text{ g} = 3 \text{ g}$

Uma dificuldade que ocorre com este método é lembrar como converter o percentual em uma fração decimal – em quantas casas e para qual lado (esquerda ou direita) se deve mover a vírgula decimal. Pode ser útil lembrar que por cento vem do latim *per centum*, que significa “por 100” (como a palavra *século* para 100 anos), assim você pode escrever a porcentagem como uma fração com 100 no denominador (p. ex., 10% seriam 10/100); em seguida, executar a operação matemática utilizando a fração ou convertê-la para o decimal equivalente dividindo o numerador pelo denominador, $10 \div 100 = 0,1$.

3. Esta equação básica pode igualmente ser utilizada para calcular a concentração percentual de um ingrediente a partir da quantidade do ingrediente em gramas ou mililitros (a *parte*) e da quantidade de preparação (o *total*). Tal cálculo é necessário para rotular uma preparação quando a fórmula é escrita com quantidades métricas.

Exemplo 8.18

R Ácido salicílico 3 g
 Vaselina branca qsp 30g

Calculando a concentração percentual do ácido salicílico

$$\begin{aligned} \text{porcentagem} \times \text{total} &= \text{parte} \\ \text{porcentagem} \times 30 \text{ g} &= 3 \text{ g} \\ \text{porcentagem} &= 3 \text{ g} / 30 \text{ g} = 0,1 = 10\% \end{aligned}$$

B. Álgebra

A álgebra é uma ferramenta útil quando você quer obter um ingrediente necessário de mais de uma fonte, cada um com uma concentração diferente. Este é o tipo de situação comumente encontrada na álgebra: resolver duas equações com duas incógnitas. Tal situação é mais bem descrita com um exemplo.

Exemplo 8.19

Você quer preparar 120 mL de uma solução de álcool isopropílico (AIP) 60% (V/V) em água, e quer usar uma solução de AIP 70% e uma solução de AIP 30%. Quantos mililitros de cada solução você vai precisar?

Seja: x = número de mililitros da solução 30%
 y = número de mililitros da solução 70%

Partindo do princípio de que os volumes são aditivos (não há contração com a mistura), então:

$$x + y = 120 \text{ mL}$$

Resolvendo x : $x = 120 - y$

Também: $30\% x + 70\% y = 60\% (120)$

Substituindo x e resolvendo a equação:

$$30\% (120 - y) + 70\% y = 60\% (120)$$

$$0,3 (120 - y) + 0,7 y = 0,6 (120)$$

$$36 - 0,3 y + 0,7 y = 72$$

$$0,4 y = 36$$

$$y = 90$$

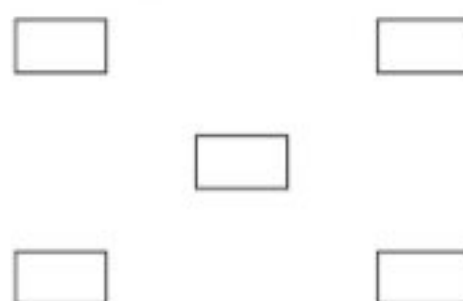
$$x = 120 - y = 120 - 90 = 30$$

Medir 90 mL de álcool isopropílico 70% e 30 mL de álcool isopropílico 30%; combinar essas soluções para obter 120 mL de uma solução de AIP 60%.



C. Ligação*

1. A ligação é o método preferido de muitos farmacêuticos e técnicos de farmácia, pois oferece uma técnica para resolução de problemas que exigem a álgebra, mas usa uma abordagem mecânica, uma espécie de método que consiste em “preencher espaços em branco”. Na verdade, as relações desse método podem ser derivadas da álgebra; isso é explicado em alguns livros sobre cálculos farmacêuticos (9).
2. As etapas do método de ligação são apresentadas e ilustradas a seguir. Para facilitar a comparação com o método algébrico, este exemplo usa o mesmo problema e dados usados no Exemplo 8.19, mostrado anteriormente. Um exemplo similar com números um pouco diferentes é apresentado no Material complementar *on-line*.
 - a. Visualize um quadrado com caixas, uma em cada canto e uma no centro do quadrado:



- b. Na caixa do centro, coloque o número da concentração desejada para a sua preparação: 60 (Ver quadrados completados a seguir).

*N. de T. Do inglês, *Alligation*. Trata-se de um método antigo, mas prático e útil para a resolução de problemas de aritmética relacionados a misturas de substâncias.

- c. Na parte superior do canto esquerdo, coloque a concentração do componente com a maior concentração: 70.
 - d. Na parte inferior do canto esquerdo, coloque a concentração do componente com a menor concentração: 30.
 - e. Subtraia a concentração desejada a partir da maior concentração e coloque a resposta no quadrado situado na parte inferior do lado direito do quadrado: 10. Este é o número de partes do componente com a menor concentração.
 - f. Subtraia a menor concentração da concentração desejada e coloque a resposta na caixa situada no canto superior direito do quadrado: 30. Este é o número de partes do componente com a maior concentração.
- Nota:** Sempre subtraia diagonalmente e leia as partes resultantes defronte (i.e., na horizontal).
- g. Some os dois números do canto direito: $10 + 30 = 40$. Este é o número total de partes da preparação.
 - h. Use esses números para estabelecer as proporções para as quantidades de sua preparação.

70	30	partes de AIP 70%
	60	
30	10	partes de AIP 30%
	40	partes no total

$$\frac{30 \text{ partes de AIP 70\%}}{40 \text{ partes no total}} = \frac{x \text{ mL de AIP 70\%}}{120 \text{ mL de solução}}; x = 90 \text{ mL AIP 70\%}$$

$$\frac{10 \text{ partes de AIP 30\%}}{40 \text{ partes no total}} = \frac{x \text{ mL AIP 30\%}}{120 \text{ mL de solução}}; x = 30 \text{ mL de AIP 30\%}$$

Meça 90 mL de álcool isopropílico 70% e 30 mL do 30%; combine essas soluções para dar 120 mL de uma solução de AIP 60%.

- 3. Ao utilizar o sistema de ligação, todas as concentrações que entram nas caixas devem ser expressas em uma mesma unidade: ou seja, todas devem estar em porcentagens, em miligramas por mililitro ou em unidades que sejam mais convenientes para seus dados.

D. Exemplos de problemas

Conforme indicado no início desta seção, concluiremos essa discussão apresentando alguns problemas típicos relacionados com a farmácia e mostraremos as soluções para esses problemas com base em diferentes técnicas e métodos de cálculo. Essa discussão começará com os problemas mais básicos e progredirá para situações mais complexas, porém típicas.

- 1. É provável que o mais simples problema de quantidade e concentração seja a diluição de substâncias ativas puras com o veículo puro. O exemplo mostrado aqui é semelhante ao Exemplo 8.17, mas, no exemplo dado, estamos trabalhando com líquidos, em vez de sólidos e semissólidos. Para comparação, três métodos de cálculo são apresentados para este problema.

Exemplo 8.20

Você quer preparar 120 mL de uma solução de álcool isopropílico (AIP) 70%. Você tem disponível AIP puro (100%) e água purificada USP. Quantos mililitros de cada você necessitará?

Por percentual:

$$\begin{aligned} \text{Porcentagem} \times \text{total} &= \text{parte} \\ 70\% \times 120 \text{ mL} &= 0,7 \times 120 \text{ mL} = 84 \text{ mL de AIP} \end{aligned}$$

Medir 84 mL de AIP e adicionar água purificada suficiente para obter uma solução de 120 mL.

Por proporção:

Por definição, uma solução de AIP 70% (V/V) contém 70 mL de AIP/100 mL de solução. Portanto,

$$\frac{70 \text{ mL AIP}}{100 \text{ mL de solução}} = \frac{x \text{ mL de AIP}}{120 \text{ mL de solução}}; x = 84 \text{ mL de AIP}$$

Medir 84 mL de AIP e adicionar água purificada suficiente para obter uma solução de 120 mL.

Por análise dimensional:

Mais uma vez, por definição, uma solução de AIP 70% (V/V) contém 70 mL de AIP/100 mL de solução. Portanto,

$$\left(\frac{70 \text{ mL AIP}}{100 \text{ mL de solução}} \right) \left(\frac{120 \text{ mL de solução}}{1} \right) = 84 \text{ mL de AIP necessários}$$

Medir 84 mL de AIP e adicionar água purificada suficiente para obter uma solução de 120 mL.

2. Os Exemplos 8.21 e 8.22 apresentam uma situação um pouco mais complexa, uma vez que a fonte do ingrediente ativo não é um fármaco ou uma substância pura.

Exemplo 8.21

Desta vez, você quer preparar uma solução de AIP 50% (V/V), mas tem disponível apenas AIP 70% e água purificada (i.e., não tem AIP puro). Quantos mililitros de cada um que você necessitará?

Por ligação:

70	50	partes de AIP 70%
	50	
0	20	partes de água purificada
	70	partes no total

Usando os valores de partes determinados conforme quadrados no método de ligação, calcule o volume do AIP 70% necessário para obter a solução final desejada. Por exemplo, por proporção:

$$\frac{50 \text{ partes de AIP 70\%}}{70 \text{ partes no total}} = \frac{x \text{ mL de AIP 70\%}}{120 \text{ mL de solução}}; x = 86 \text{ mL de AIP 70\%}$$

Medir 86 mL de AIP 70% e adicionar água purificada suficiente para obter 120 mL de solução. Este problema pode ser resolvido em uma única etapa usando a análise dimensional.

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{100 \text{ mL de AIP 70\%}}{70 \text{ mL de AIP}} \right) \left(\frac{50 \text{ mL de AIP}}{100 \text{ mL de solução}} \right) \left(\frac{120 \text{ mL de solução}}{1} \right) = 86 \text{ mL de AIP 70\%}$$

Medir 86 mL de AIP 70% e adicionar água purificada suficiente para dar 120 mL de solução.

Exemplo 8.22

Você tem uma prescrição de uma solução oftálmica estéril: 6 mL de uma solução de tobramicina 0,2%. Você tem disponível uma solução oftálmica de tobramicina 0,3% (SOT) e salina estéril. Quanto de cada você precisa?

Em primeiro lugar, calcule a quantidade de fármaco necessária para a solução final.

Por percentual:

$$\text{Porcentagem} \times \text{total} = \text{parte}$$

$$0,2\% \times 6 \text{ mL} = 0,012 \text{ g}$$

Em seguida calcule o volume da solução disponível que fornece esta quantidade.

Por proporção:

$$\frac{0,3 \text{ g de tobramicina}}{100 \text{ mL de SOT}} = \frac{0,012 \text{ g de tobramicina}}{x \text{ mL de SOT}}; x = 4 \text{ mL de SOT}$$

Medir 4 mL da solução oftálmica de tobramicina 0,3% e adicionar solução salina estéril suficiente para obter 6 mL.

Novamente, tal problema pode ser resolvido em uma única etapa usando a análise dimensional.

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{100 \text{ mL de SOT}}{0,3 \text{ g de tobramicina}} \right) \left(\frac{0,2 \text{ g de tobramicina}}{100 \text{ mL de solução Rx}} \right) \left(\frac{6 \text{ mL de solução Rx}}{1} \right) = 4 \text{ mL de SOT}$$

3. O próximo nível de dificuldade envolve a utilização de duas fontes do ingrediente ativo, cada uma com concentração diferente. Isso é semelhante ao Exemplo 8.19, na qual tanto o método de ligação quanto o algébrico podem ser usados. Esse problema ocorre em situações práticas, por isso é importante que você saiba como resolver este tipo de problema. O problema dado aqui é típico de uma preparação de solução oftálmica fortificada pela combinação de uma solução oftálmica comercial de menor concentração com uma solução injetável estéril de maior concentração. Para uma discussão adicional sobre o problema, consulte o Material complementar *on-line*.

Exemplo 8.23



Você recebeu uma prescrição de 6 mL de uma solução oftálmica fortificada de tobramicina 1,5%. Você tem à disposição os seguintes produtos comerciais: solução oftálmica de tobramicina 0,3% e solução injetável estéril de tobramicina 80 mg/2 mL. Quantos mililitros de cada uma serão necessários para preparar a solução fortificada?

Antes de utilizar o método algébrico ou de ligação para resolver o problema, lembre-se de que as concentrações de ambas as soluções devem ser expressas em unidades compatíveis. Neste exemplo, optou-se por expressar todas as concentrações em porcentagem, convertendo 80 mg/2 mL em sua concentração equivalente em porcentagem (i.e., o número de gramas de tobramicina por 100 mL):

$$\left(\frac{1 \text{ g}}{1.000 \text{ mg}} \right) \left(\frac{80 \text{ mg tobramicina}}{2 \text{ mL injeção}} \right) \left(\frac{100 \text{ mL injeção}}{1} \right) = 4 \text{ g de tobramicina em } 100 \text{ mL} = 4\%$$

Por álgebra:

Seja: x = número de mililitros de solução a 0,3%

y = número de mililitros de solução a 4% (solução injetável 80 mg/2 mL)

Assuma que os volumes são aditivos,

então: $x + y = 6 \text{ mL}$

Resolvendo x : $x = 6 - y$

Também: $0,3\% x + 4\% y = 1,5\% \quad (6)$

Substituindo x e resolvendo a equação:

$$0,3\% (6 - y) + 4\% y = 1,5\% \quad (6)$$

$$0,003 (6 - y) + 0,04 y = 0,015 \quad (6)$$

$$0,018 - 0,003 y + 0,04 y = 0,015$$

$$0,037 y = 0,003$$

$$y = 0,0081 \text{ mL ou } 2 \text{ mL}$$

$$x = 6 - y = 6 - 2 = 4 \text{ mL}$$

Medir 2 mL da solução injetável de tobramicina em uma seringa e transferi-la para o frasco da solução oftálmica que contém 4 mL da solução a 0,3%.

Pelo método de ligação:

4	1,2	partes de injeção
	1,5	
0,3	2,5	partes de solução oftálmica 0,3%
	3,7	partes no total

Usando o número de partes obtido no quadrado pelo método de ligação, calcule o volume da solução injetável necessário para obter a solução final na concentração desejada. Por exemplo, a proporção:

$$\frac{1,2 \text{ partes da injeção}}{3,7 \text{ partes totais}} = \frac{x \text{ mL de injeção}}{6 \text{ mL de solução final}}; x = 1,95 \text{ ou } 2 \text{ mL de injeção}$$

Medir 2 mL da solução injetável de tobramicina em uma seringa e transferi-la para o frasco da solução oftálmica que contém 4 mL da solução 0,3%.

4. O último tipo de problema envolve o cálculo das concentrações finais das substâncias ativas após a combinação de dois produtos distintos em uma única preparação. Essa é uma das situações mais básicas e comuns na manipulação: acontece cada vez que receber uma prescrição para combinar duas pomadas ou cremes em uma única combinação. Também é muito comum na manipulação de produtos parenterais estéreis, por exemplo, na mistura de duas ou mais soluções injetáveis em uma seringa ao preparar um sedativo pré-operatório. Esse problema sempre envolve três etapas:
- Calcular a quantidade de substância ativa no volume designado de cada produto.
 - Calcular o volume final da preparação combinada.
 - Determinar a concentração de cada substância ativa com base nas respostas obtidas nas etapas a e b.

Exemplo 8.24

Você tem uma solução injetável intramuscular de 200 mg de edetato/mL. Você coloca 10 mL em um frasco vazio estéril e dilui com 3,3 mL da solução injetável de procaina 2%. Qual é a concentração final do edetato em miligramas por mililitro? E de cloridrato de procaina em porcentagem?

Edetato:

- $200 \text{ mg/mL} \times 10 \text{ mL} = 2.000 \text{ mg}$
- $10 \text{ mL} + 3,3 \text{ mL} = 13,3 \text{ mL}$
- $2.000 \text{ mg} / 13,3 \text{ mL} = 150 \text{ mg/mL}$

Procaina HCl:

- $2\% = 2 \text{ g} / 100 \text{ mL}$ $2 \text{ g} / 100 \text{ mL} \times 3,3 \text{ mL} = 0,066 \text{ g}$
- $10 \text{ mL} + 3,3 \text{ mL} = 13,3 \text{ mL}$
- $0,066 \text{ g} / 13,3 \text{ mL} = 0,005 \text{ g/mL}$
- Expressando a concentração em porcentagem:

$$0,005 \text{ g/mL} \times 100 \text{ mL} = 0,5 \text{ g em } 100 \text{ mL} = 0,5\%$$

V.

CÁLCULOS ESPECIAIS ENVOLVENDO ÁLCOOL USP

A. Informações gerais e convenções sobre o álcool

- Embora a palavra *álcool* seja um termo geral para os compostos orgânicos de fórmula R-OH, por convenção, o termo *álcool*, quando usado sem modificadores, significa uma solução de etanol a 95% em água. Este é o resultado tanto do uso histórico quanto de praticidade. O álcool tem sido fabricado durante séculos por fermentação, principalmente para uso como bebida. Ele pode ser purificado por destilação resultando em uma mistura azeotrópica de etanol a 95% em água. Esse processo não permite purificá-lo mais, de modo que esta é a forma de etanol que é geralmente disponível para fins industriais e farmacêuticos. Por causa de sua fácil disponibilidade e baixo custo, suas propriedades físicas e químicas e sua segurança relativa, o álcool tem sido durante muitos anos um solvente e veículo comum para fármacos. Se você procurar a solubilidade de um fármaco, ela geralmente indica a solubilidade do fármaco e água e álcool; o álcool referido é a solução de etanol 95%. Em algumas referências de solubilidade, o álcool é abreviado simplesmente como "alc".
- A seção *General Notices* da USP contém as seguintes declarações sobre o álcool:
 - Álcool** – "Todas as declarações de porcentagens de álcool como o tópico sobre *teor de etanol* referem-se à porcentagem por volume de C₂H₅OH a 15,56°. Quando a referência for feita em termos de C₂H₅OH, a entidade química possuindo concentração absoluta (100%) é tencionada"(10).

- b. Álcool – “Onde o termo ‘álcool’ é empregado em fórmulas, testes e ensaios, a monografia do *Álcool (alcohol)* deve ser usada” (10).
- c. “O teor de etanol em uma preparação líquida deve ser declarado no rótulo como porcentagem (V/V) de C_2H_5OH ” (11).
3. A monografia da USP para o álcool declara que ele contém de 92,3% a 93,8% por massa e 94,9% a 96,0% por volume de C_2H_5OH a $15,56^\circ$ (2). A concentração percentual para o álcool é geralmente considerada como sendo 95% (V/V) de C_2H_5OH em água. Informações complementares sobre o álcool USP e outros artigos são fornecidos no Capítulo 15, Solventes farmacêuticos e agentes solubilizantes.
4. Em resumo:
 - a. Quando a palavra álcool é escrita em uma prescrição ou em uma fórmula, como por exemplo “álcool 10 mL” ou “dissolver em 5 mL de álcool”, o manipulador deve usar o Álcool USP (ou seja, C_2H_5OH 95%). Como já foi dito, se o álcool for escrito em mililitros “Verter o necessário”.
 - b. Quando a palavra álcool é escrita com uma porcentagem, como “álcool 20%”, isso significa 20% (V/V) de C_2H_5OH . Se esse percentual está no rótulo de um produto comercial, quer dizer que o produto contém 20% (V/V) de C_2H_5OH . Se isso faz parte de uma formulação, significa que o farmacêutico deve adicionar o equivalente a 20% (V/V) de C_2H_5OH . Isso exigirá alguns cálculos, como ilustrado no Exemplo 8.26.
 - c. Os rótulos dos produtos e preparações manipuladas devem incluir o teor de C_2H_5OH em % (V/V). Para as preparações manipuladas, muitas vezes tal valor deve ser calculado com base no(s) volume(s) dos componentes contendo etanol adicionado(s), conforme ilustrado nos Exemplos 8.25 e 8.27.
- B. Embora as normas USP sejam bastante simples, sua aplicação pode ser confundida em situações práticas. Os exemplos que se seguem destinam-se a ajudá-lo na compreensão de como aplicar as especificações da USP na preparação de medicamentos manipulados. Em cada caso, o primeiro passo consiste em determinar a quantidade (em mililitros) de álcool necessário ou adicionado e o segundo consiste em determinar a % (V/V) de C_2H_5OH na preparação final para que esta possa ser devidamente rotulada.

Exemplo 8.25

R	Óleo de rícino	40 mL
	Acácia	quantidade suficiente
	Álcool	15 mL
	Xarope de cereja	20 mL
	Água purificada	qsp 100 mL

1. Determine a quantidade de álcool necessária e acrescentada:
Visto que a monografia do álcool USP deve ser usada quando o álcool é requerido em formulações, simplesmente meça 15 mL de álcool USP e verta o necessário.
2. Determine a % (V/V) de álcool para a rotulagem:
Visto que o álcool deve ser rotulado em % (V/V) de C_2H_5OH , a concentração percentual de C_2H_5OH neste produto deve ser calculada. Em primeiro lugar, calcule o número de mililitros de C_2H_5OH acrescentado, baseado no percentual e no volume da fonte de álcool:

$$95\% \times 15 \text{ mL de álcool USP} = 0,95 \times 15 \text{ mL} = 14,25 \text{ mL de } C_2H_5OH$$

Segundo, calcule o teor de C_2H_5OH em % (V/V) na preparação final:

$$\frac{14,25 \text{ mL de } C_2H_5OH}{100 \text{ mL de preparação}} = 14,25\%$$

Exemplo 8.26

R	Clindamicina	1%
	Álcool	15%
	Propilenoglicol	5%
	Água purificada	qsp 60 mL

1. Determine a quantidade de etanol necessária e a adicionada:
Nesta prescrição, o álcool 15% significa 15% (V/V) de C_2H_5OH . Para 60 mL de preparação, devemos primeiro calcular a quantidade de C_2H_5OH necessária:

$$15\% \times 60 \text{ mL} = 0,15 \times 60 \text{ mL} = 9 \text{ mL de } C_2H_5OH$$

Devido à fonte normal de C_2H_5OH ser o álcool USP, calcule o número de mililitros de álcool USP necessário para fazer 9 mL de C_2H_5OH :

$$\frac{95 \text{ mL de } C_2H_5OH}{100 \text{ mL de álcool USP}} = \frac{9 \text{ mL de } C_2H_5OH}{x \text{ mL de álcool USP}}; x = 9,5 \text{ álcool USP}$$

Portanto, adicionaremos 9,5 mL de álcool USP para este produto.

- Determine o teor de álcool em % (V/V) para a rotulagem:

Visto que todas as rotulagens de álcool devem ser em % (V/V) de C_2H_5OH , o teor de etanol deste produto seria rotulado: álcool 15%.

Exemplo 8.27

R Guaifenesina 2,4 g
Líquido Tussend 90 mL
Xarope de cereja qsp 120 mL

- Determine a quantidade de álcool necessária e a adicionada:

A guaifenesina apresenta solubilidade aquosa limitada, mas é solúvel em etanol (1 g/1–10 mL). O farmacêutico quer que esta preparação seja uma solução e determina a quantidade de álcool USP requerida para dissolver 2,4 g de guaifenesina e mantê-la em solução*: 12 mL.

- Determine o teor de álcool % (V/V) para rotular:

Primeiro, determine o teor total de C_2H_5OH na formulação:
O teor em 12 mL de álcool USP

$$95\% \times 12 \text{ mL de álcool USP} = 0,95 \times 12 \text{ mL} = 11,4 \text{ mL}$$

O teor alcoólico rotulado do Líquido Tussend é 5%. Portanto,

$$5\% \times 90 \text{ mL de Tussend} = 0,05 \times 90 \text{ mL} = 4,5 \text{ mL}$$

O xarope de cereja usado neste elixir não contém álcool.

A quantidade total de C_2H_5OH na preparação:

$$11,4 \text{ mL} + 4,5 \text{ mL} = 15,9 \text{ mL}$$

Em seguida calcule o teor de C_2H_5OH em % (V/V) na formulação final:

$$\frac{15,9 \text{ mL de } C_2H_5OH}{120 \text{ mL de preparação}} = \frac{x \text{ mL } C_2H_5OH}{100 \text{ mL de preparação}}; x = 13,25 \text{ mL} = 13,25\%$$

VI. CÁLCULOS ESPECIAIS ENVOLVENDO ÁCIDOS CONCENTRADOS

- Relembrando o descrito sobre porcentagem neste capítulo, as convenções da USP para exprimir concentrações percentuais de misturas são: % (m/m) para sólidos em sólidos, % (m/V) para sólidos em líquidos, % (V/V) para líquidos em líquidos e % (m/V) para os gases em líquidos. Os ácidos concentrados são o único caso em que frequentemente não se segue estas convenções.

- Independentemente do estado físico (sólido, líquido ou gasoso) da substância pura, as concentrações de soluções de ácidos concentrados (que são todas líquidas) têm sido tradicionalmente expressas como % (m/m) (o ácido clorídrico NF contém 36,5 a 38% por massa de gás HCl em água; o ácido fosfórico NF contém 85 a 88% por massa de H_3PO_4 ; o ácido sulfúrico NF contém 95,0 a 98% por massa de H_2SO_4 ; o ácido acético glacial USP contém 99,9 a 100,5% por massa de $C_2H_4O_2$) (2,12).

- Embora as soluções diluídas de ácidos concentrados sejam misturas de líquidos em líquidos, suas concentrações, fornecidas nas monografias oficiais, não são expressas como % (V/V) da solução de ácido concentrado em água, mas, dependendo da concentração, são dadas tanto como % (m/V) quanto como % (m/m) do ácido puro em água. Por exemplo, o ácido clorídrico diluído NF contém 10% (m/V) de HCl em água e o ácido fosfórico diluído NF contém 10% (m/v) de H_3PO_4 , mas o ácido acético NF contém 37% (m/m) de $C_2H_4O_2$ em água (12).

- Para ter uma ideia melhor da complexidade e diversidade das expressões de concentração para ácidos concentrados, considere as seguintes preparações e descrições de ácido acético. Tenha em mente que a situação com esses ácidos é tornada mais difícil pelo fato de que o nome genérico da



* Para uma discussão detalhada dos efeitos do solvente, ver o Capítulo 37 e o Exemplo de Prescrição 27.5, no Capítulo 27. Também veja um problema adicional envolvendo o cálculo da concentração de álcool quando este é usado para um efeito solvente no Material complementar *on-line*.

substância química tem sido algumas vezes usado como nome oficial ou título para um artigo da USP. ISTO É MUITO IMPORTANTE. Vários erros de medicação graves e até mesmo fatais têm ocorrido, devido à indicação ou interpretação incorreta de prescrições de ácidos concentrados.

1. O ácido acético é um nome genérico de um ácido orgânico simples com fórmula molecular $C_2H_4O_2$ (algumas vezes escrito como CH_3COOH).
 2. Ácido acético glacial é tanto o título oficial da USP quanto o nome genérico do ácido acético $C_2H_4O_2$ na forma pura. É um líquido viscoso na temperatura ambiente normal e tem uma densidade de 1,053. Ele tem o nome de ácido acético glacial porque congela na temperatura de $16,7^\circ C$ (*cool room temperature*), formando uma estrutura cristalina semelhante ao gelo. A monografia USP para ácido acético glacial segue a convenção para ácidos concentrados, cuja concentração é expressa como 99,5 a 100,5% (m/m) de $C_2H_4O_2$ (2).
 3. O ácido acético NF é uma solução aquosa desse ácido. É um exemplo clássico do mesmo nome, ácido acético, sendo aplicado à substância química e a uma solução oficial da substância química. A monografia NF descreve a sua concentração como 36 a 37% por massa de $C_2H_4O_2$ (12).
 4. O ácido acético diluído NF é uma solução aquosa preparada pela medida de 15,8 mL de ácido acético NF e adição de água purificada para dar 100 mL de solução. Sua monografia apresenta uma concentração de 5,7 a 6,3 g de $C_2H_4O_2$ por 100 mL de solução ou 6% (m/V) (12).
 5. O ácido acético para irrigação USP tem sua concentração especificada na monografia como 237,5 a 262,5 mg de $C_2H_4O_2$ /100 mL de solução (2). Infelizmente, mas compreensível, as irrigações de ácido acético são com frequência prescritas por porcentagem (o produto comercial é rotulado com 0,25%). Existem relatos de preparações manipuladas com concentrações de baixa potência porque o manipulador usou as convenções da *General Notices*, para misturas de líquidos em líquidos, e preparou uma solução de ácido acético NF 0,25% (V/V) em água, a qual corresponde à concentração final de 95 mg de $C_2H_4O_2$ /100 mL, ao invés dos pretendidos 250 mg/100 mL.
 6. A solução ótica de ácido acético USP contém ácido acético glacial em um solvente não aquoso. Nesse caso, a monografia descreve uma faixa de 85 a 130% da quantidade rotulada (2). Os produtos comerciais são soluções diluídas (normalmente 2%) desse ácido em glicerina ou propilenoglicol. Pode-se supor que a concentração percentual seja em (V/V) em relação ao ácido acético glacial no solvente, mas também poderia ser (m/V) da substância química pura no solvente escolhido ou mesmo (m/m). Isso levanta a questão: como deve ser interpretada uma prescrição de uma preparação manipulada?
 7. A *British Pharmacopeia* e diversas outras farmacopéias têm produtos similares, mas a concentração percentual varia (p. ex., ácido acético [6%] BP e ácido acético [33%] BP).
 8. Solução de ácido acético 2% em gotas. A 29ª edição do *Martindale The Extra Pharmacopeia* listou esse produto a partir do The Royal National Throat, Nose, and Ear Hospital, Londres, Inglaterra. A partir dos exemplos anteriores, pode-se esperar que essa solução contenha 2% (m/V) ou 2% (m/m) de $C_2H_4O_2$. Nenhum dos dois casos é verdade. Esse produto foi formulado seguindo a convenção dada em *General Notices* da USP para a mistura de um líquido em líquido. Sua fórmula é a seguinte: ácido acético (33%) 2 mL, espírito industrial metilado 50 mL, água qsp para 100 mL (13). Este produto contém 2% (V/V) de ácido acético (33%) BP. Isso corresponde a unicamente 0,66% (m/V) de ácido acético ($C_2H_4O_2$). Felizmente, a 30ª edição do *Martindale* corrigiu este problema: “A nomenclatura do ácido acético com frequência leva à confusão na medida em que as concentrações são expressas como porcentagens de ácido acético glacial $C_2H_4O_2$ ou desta forma diluída. No *Martindale*, os algarismos percentuais dados para o ácido acético representam a quantidade de $C_2H_4O_2$ ” (14).
- C. Com todos esses exemplos conflitantes em mente, considere a seguinte prescrição.

Exemplo 8.28

R Ácido clorídrico 10%
 Água purificada qsp 100 mL
 Como essa prescrição deve ser preparada?

Possibilidade #1

Prepare esta solução de ácido clorídrico NF a 10% (V/V) em água. Este caso segue a convenção apresentada na *General Notices* para misturas de um líquido em um líquido.

$$10\% \times 100 \text{ mL} = 10 \text{ mL de ácido clorídrico NF}$$

Procedimento: meça 10 mL de ácido clorídrico NF e complete o volume até 100 mL com água. (Lembre-se, é claro, que adicionamos ácido na água, logo, adicione primeiro o ácido concentrado em uma parte de água antes de completar o volume.)

Possibilidade #2

Prepare esta solução a 10% (m/V) com relação a entidade química HCl em água. Esta segue uma das convenções para soluções diluídas de ácidos concentrados (ver ácido clorídrico diluído NF).

$$10\% \times 100 \text{ mL} = 10 \text{ g de HCl}$$

Como deve ser medida esta quantidade? Considerando que o ácido clorídrico NF apresenta 37,3% por massa ou 37,3 g HCl/100 g de ácido clorídrico NF, quantos gramas da solução de ácido clorídrico NF você necessitaria para se obter 10 g de HCl puro?

$$\frac{37,3 \text{ g de HCl}}{100 \text{ g de HCl NF}} = \frac{10 \text{ g de HCl}}{x \text{ g de HCl NF}}; x = 26,8 \text{ g de HCl NF}$$

Você poderia pesar 26,8 g da solução de ácido clorídrico NF, tarando a massa do béquer e adicionando ao mesmo a solução de ácido NF até obter a massa de 26,8 g. Um método mais fácil consiste em converter esta massa em volume. Conversões como essas são feitas utilizando a densidade ou densidade relativa do líquido. Ácido clorídrico NF tem uma densidade relativa igual a 1,18.

$$\frac{1,18 \text{ g de HCl NF}}{1 \text{ mL de HCl NF}} = \frac{26,8 \text{ g de HCl NF}}{x \text{ mL de HCl NF}}; x = 22,7 \text{ mL de HCl NF}$$

Estes dois últimos cálculos também podem ser feitos usando análise dimensional:

$$\left(\frac{1 \text{ mL de HCl NF}}{1,18 \text{ g de HCl NF}} \right) \left(\frac{100 \text{ g de HCl NF}}{37,3 \text{ g de HCl}} \right) \left(\frac{10 \text{ g HCl}}{1} \right) = 22,7 \text{ mL de HCl NF}$$

Procedimento: meça **22,7 mL** de ácido clorídrico NF e complete com 100 mL de água.

Possibilidade # 3

Faça a solução a 10% (m/m) em relação à entidade química HCl em água. Isso segue outra das convenções para soluções diluídas de ácidos concentrados (ver ácido acético NF). Este cálculo é um pouco mais complexo e exige a densidade ou densidade relativa de uma solução de HCl 10% (m/m) em água. (Informações como essas podem, às vezes, ser encontradas no *Merck Index* ou nas *International Critical Tables*. Nesse caso, o *Merck Index* fornece a densidade de uma solução de HCl 10% [m/m] como sendo 1,05 g/mL.)

Primeiro, calcule a massa de 100 mL da solução de HCl 10% desejada:

$$\frac{1,05 \text{ g de 10\% HCl solução}}{\text{mL de 10\% HCl solução}} = \frac{x \text{ g de 10\% HCl solução}}{100 \text{ mL de 10\% HCl solução}}; x = 105 \text{ g de 10\% HCl solução}$$

Em seguida, calcule o número de gramas de HCl necessário para obter 105 g a partir de uma solução de HCl 10%:

$$\frac{10 \text{ g de HCl}}{100 \text{ g de 10\% solução}} = \frac{x \text{ g de HCl}}{105 \text{ g de 10\% solução}}; x = 10,5 \text{ g de HCl}$$

Calcule o número de mililitros de ácido clorídrico NF que será necessário para obter 10,5 g de HCl. Para facilitar, use a análise dimensional.

$$\left(\frac{1 \text{ mL de HCl NF}}{1,18 \text{ g de HCl NF}} \right) \left(\frac{100 \text{ g de MCl NF}}{37,3 \text{ g de HCl}} \right) \left(\frac{10,5 \text{ g de HCl}}{1} \right) = 23,9 \text{ mL de HCl NF}$$

Procedimento: meça **23,9 mL** de ácido clorídrico NF e complete com água até 100 mL.

Como você pode ver, há diferenças consideráveis nas quantidades de ácido clorídrico NF (10 mL, 22,7 mL, 23,9 mL), dependendo da interpretação, e todos os três métodos seguem convenções aceitáveis para porcentagens.

- D.** Você pode pensar em situações mais complexas. Por exemplo, o que aconteceria se você tivesse uma mistura de um ácido concentrado em uma preparação semissólida? Considere o exemplo comum de uma prescrição de ácido láctico 5% em uma formulação semissólida (p. ex., uma pomada ou creme). O que isto significa? (Tenha em mente que o ácido láctico USP apresenta uma concentração de 87% em massa e uma densidade relativa igual a 1,2.) Para cada 100 g de produto

you usaria: 5 g de ácido láctico USP líquido (uma interpretação em % [m/m], em relação ao ácido láctico USP); 5 g da substância química ácido láctico (uma interpretação com relação ao $C_3H_6O_3$); 5 mL de ácido láctico USP líquido (% V/p [isso seria possível?] com respeito ao ácido láctico USP)? Quando você lê o rótulo de uma pomada ou creme industrializados que contém ácido láctico 5%, como isso seria interpretado?

- E. É perceptível que pode haver diferenças consideráveis nas potências das preparações feitas com ácidos concentrados, todas com a mesma porcentagem numérica e cada uma seguindo convenções aceitáveis. Para prescrições que são específicas e inequívocas, o farmacêutico necessita unicamente avaliar a prescrição quanto à adequação da concentração para a finalidade pretendida. Se a prescrição for semelhante a do caso do ácido clorídrico ilustrado no Exemplo 8.28, o farmacêutico deve consultar o prescritor. Se o prescritor recebeu a fórmula de um colega ou a encontrou em um livro ou artigo de periódico científico, na qual a porcentagem não é especificada, mais pesquisa será necessária para determinar a concentração segura e eficaz para o objetivo pretendido. Como foi indicado no início desta discussão, não se trata apenas de importância acadêmica; um grande número de erros de medicação graves e perigosos tem ocorrido devido à prescrição ou interpretação incorreta de prescrições de ácidos concentrados. A menos que você tenha certeza, sempre se certifique de que a concentração e a interpretação estão corretas e são adequadas.

VII.

CÁLCULOS ESPECIAIS ENVOLVENDO SOLUÇÕES DE FORMALDEÍDO

- A. Outra exceção às regras descritas na *General Notices* é a solução de formaldeído USP. Trata-se de uma solução de um gás em um líquido e, pela convenção geral, conforme declarado no *General Notices*, deve ter sua concentração expressa como % (m/V); em vez disso, a monografia expressa a sua concentração como % (m/m).⁽²⁾
- B. A solução de formaldeído USP, também conhecida como formalina, contém não menos do que 36,5 ou 37% (dependendo do tamanho do recipiente) por massa de formaldeído (CH_2O), com metanol presente para prevenir sua polimerização (2). O *Merck Index* declara: “essa solução apresenta a concentração máxima de formaldeído sendo também conhecida como formalina 100% ou formalina 40, o que significa que contém 40 g de formaldeído em 100 mL de solução”⁽¹⁵⁾.
- C. Se uma prescrição requer uma determinada porcentagem de formaldeído, como essa seria interpretada?
1. Se a prescrição é de uma solução de formaldeído 37% ou formalina 40%, pareceria lógico concluir, devido aos números coincidentes, que se trata da solução de concentração máxima de formaldeído. Evidentemente, é sempre melhor consultar o médico.
 2. E se a prescrição requerer uma solução de formaldeído 10%, 100 mL?
 - a. Uma convenção é o uso da palavra **formalina** ou **solução de formaldeído** para indicar a solução USP e o termo **formaldeído** para indicar o composto CH_2O (16). Com isso em mente, a prescrição de formaldeído 10% requer 10 g de formaldeído (CH_2O) ou 25 mL da solução de formaldeído (contendo 40% [m/V] de formaldeído) para preparar 100 mL de solução.
 - b. O *Martindale – The Extra Pharmacopoeia* fornece uma interpretação diferente, muito clara em sua explicação da interpretação aceita no Reino Unido. Ela afirma:

A solução de formaldeído é, algumas vezes, conhecida como formalina ou apenas como formaldeído, e tem provocado confusão na interpretação da concentração e da forma na qual o formaldeído é usado. Na prática, o formaldeído é disponível em solução, a qual é diluída antes do uso, sendo que a sua concentração percentual é expressa em termos de solução de formaldeído, em vez de formaldeído (CH_2O). Por exemplo, a solução de formaldeído 3% UK contém três volumes da solução de formaldeído (B.P.) diluída em 100 volumes com água, apresentando, assim, 1,02 a 1,14% (m/m) de formaldeído (CH_2O); ela não é preparada pela diluição da solução de formaldeído (B.P.) com o intuito de obter uma solução 3% (m/m) de formaldeído (CH_2O) (17).

Infelizmente, nenhuma declaração similar de interpretação oficial nos Estados Unidos é fornecida na *USP-NF*.

3. Embora essa discussão crie muitas questões sem respostas satisfatórias, serve para alertá-lo sobre o problema e fornece algumas interpretações possíveis.

VIII.

CÁLCULOS ENVOLVENDO SAIS E COMPOSTOS CONTENDO ÁGUA DE HIDRATAÇÃO

- A. Fármacos e produtos químicos que contêm água de hidratação
Quando um fármaco ou produto químico no estado sólido encontra-se disponível tanto na forma anidra quanto em uma ou mais formas hidratadas, pode haver ambiguidade ao expressar concentrações e ao calcular as quantidades a serem pesadas ou medidas. Exemplos são fornecidos

aqui para uma substância, o sulfato de magnésio, mas as mesmas considerações se aplicam a qualquer fármaco ou substância química que esteja disponível tanto na forma anidra como hidratada.

1. A monografia da USP para a solução injetável de sulfato de magnésio declara que esta “contém sulfato de magnésio equivalente a não menos que 93,0 por cento e não mais de 107,0 por cento da quantidade rotulada de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ”(2). Em outras palavras, quando você tem solução injetável de sulfato de magnésio 50%, não é 50% em relação ao MgSO_4 , mas sim, 50% em relação ao sulfato de magnésio hepta-hidratado. Ao mesmo tempo, havia certa lógica em rotular a injeção desta forma, pois o sulfato de magnésio hepta-hidratado era como o sulfato de magnésio era disponível, e a monografia da USP para o sulfato de magnésio reconheceu apenas essa forma. Isso não é mais verdadeiro; o sulfato de magnésio é atualmente disponível tanto na forma anidra quanto hidratada, e a monografia da USP para o sulfato de magnésio agora lista as formas anidra, mono-hidratada e hepta-hidratada. No entanto, fazer mudanças agora na maneira como são expressas as doses, quantidades e concentrações de sulfato de magnésio injetável poderia causar confusão e levar à administração de doses erradas. Atualmente, as doses de sulfato de magnésio parenterais são dadas em massa de sulfato de magnésio hepta-hidratado (i.e., gramas e miligramas) ou em miliequivalentes do íon magnésio. Felizmente, muitos fabricantes de produtos parenterais atualmente incluem ambas as unidades em seus rótulos. Por exemplo, uma bolsa intravenosa de premix de sulfato de magnésio é rotulado sulfato de magnésio em água para injeção, 40 mg/mL (0,325 mEq Mg^{++} /mL) 2 g totais. Cada 50 mL contém 2 g (equivalente a 0,325 mEq de magnésio) de sulfato de magnésio hepta-hidratado em água para injeção.
2. Considere agora um outro exemplo, para uma forma farmacêutica não parenteral. (Soluções aquosas de MgSO_4 são usadas por via oral, como laxantes salinos e, topicamente, como soluções de imersão.)

Exemplo 8.29

R Sulfato de magnésio 25%
 Água purificada qsp 100 mL
 Como esta prescrição deve ser interpretada?

Devido às diferenças na massa molecular da forma anidra (120 g) *versus* hepta-hidratada (246 g), haveria uma grande diferença na concentração final de sulfato de magnésio na preparação, dependendo da forma utilizada. Para este exemplo, suponha que o farmacêutico tenha determinado que a intenção da prescrição é para sulfato de magnésio hepta-hidratado. (Isso faz sentido uma vez que a forma tradicional do sal é sulfato de magnésio hepta-hidratado, também conhecido como sais de Epsom.) Se a farmácia tem em estoque a forma hepta-hidratada do produto químico, o farmacêutico ou técnico de farmácia apenas pesa os 25 g necessários. Se, no entanto, a farmácia possui somente a forma anidra, a quantidade de pó anidro que fornecerá uma quantidade equivalente de MgSO_4 deve ser calculada:

$$\left(\frac{120 \text{ g de } \text{MgSO}_4 \text{ anidra}}{246 \text{ g de } \text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}} \right) \left(\frac{25 \text{ g de } \text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}}{1} \right) = 12,195 \text{ g de } \text{MgSO}_4 \text{ anidra}$$

B. Formas éster, sal e complexo dos fármacos

1. Muitos fármacos estão disponíveis tanto na forma livre (molécula ativa) quanto na forma de sais, complexos ou ésteres. Essas modificações químicas são feitas principalmente para conferir solubilidade aquosa para moléculas orgânicas dos fármacos, as quais são pouco solúveis em água. Quando o contra-íon, complexo ou grupo éster contribui de modo significativo para a massa molecular, os mesmos problemas na manipulação podem ocorrer como descrito para as formas anidra e hidratada de um fármaco.
2. Em alguns casos, a situação é ainda mais complexa pois o fármaco, sal, complexo ou éster também pode conter várias quantidades de água de hidratação. Dois exemplos ilustram o problema:
 - a. Teofilina está disponível como:
 - teofilina anidra, MM = 180
 - teofilina mono-hidratada, MM = 198
 - teofilina etilenodiamina 2:1 (aminofilina), MM = 420
 - teofilina etilenodiamina 2:1 di-hidratada, MM = 456
 Obviamente, problemas poderiam ocorrer com a dose e medida desse fármaco. Neste caso, o fármaco também tem uma janela terapêutica estreita, de modo que uma quantidade incorretamente determinada do mesmo poderia levar a sérias consequências. Felizmente, as referências

bibliográficas e as bulas dos medicamentos especificam cuidadosamente qual dose pertence a qual forma do fármaco, mas o farmacêutico deve ter cuidado ao lidar com esse medicamento.

- b. A morfina é um outro exemplo clássico. A forma oficial USP da morfina é o sal sulfato, sulfato de morfina (2). Embora ambas as formas, anidra e penta-hidratada do fármaco sejam listadas na monografia, esta afirma que o teor de fármaco é calculado com base na forma anidra. No entanto, as três formas farmacêuticas oficiais da morfina (sulfato de morfina injetável, cápsulas de liberação prolongada de sulfato de morfina e supositórios de sulfato de morfina) têm suas quantidades rotuladas com base no sulfato de morfina penta-hidratado (2). A morfina também está disponível como uma base livre, base mono-hidratada, sal cloridrato e várias outras formas (ver *The Merck Index*). Ao contrário da teofilina, no caso da morfina, as referências bibliográficas não especificam a dose em termos de base/sal/ forma hidratada do fármaco.

C. Interpretação da nomenclatura para nome e concentração das formas base/sal/completo/hidratos dos fármacos

1. O fato de que há diversas formas para o fármaco do mesmo medicamento poderia ser de interesse puramente acadêmico, se não fosse o fato de que essas várias formas, associado com a interpretação, redação das prescrições e rotulagem errôneas dos medicamentos, pode levar a erros de medicação. Obviamente, o potencial para erros com consequências graves é maior para medicamentos que tenham índices terapêuticos estreitos (tal como o exemplo da teofilina dado anteriormente) e medicamentos administrados por via parenteral. Embora esses medicamentos e vias de administração requerem vigilância extra, todas as terapias medicamentosas merecem avaliação e interpretação cuidadosas. Ao considerar essa questão, é importante reconhecer onde existem os problemas potenciais no que diz respeito à dose intencionada e apropriada dos fármacos com base nas suas formas base/sal/completo/hidratada.
 - a. Parte do problema é resultante da falta de conhecimento sobre as diversas formas e maneiras corretas de escrever as prescrições e rótulos. No Exemplo 8.29, a dificuldade não está na capacidade de executar o mais simples cálculo de conversão base-hidrato, mas em (i) ter uma prescrição que não é suficientemente específica e (ii) em não saber que existem várias formas do fármaco. Se a prescrição do medicamento no exemplo tivesse sido escrita especificamente para o sulfato de magnésio hepta-hidratado, não haveria nenhum problema de interpretação. Felizmente, nesse exemplo, embora a prescrição medicamento não tenha sido bem especificada, o farmacêutico tinha conhecimento sobre as diversas formas de sulfato de magnésio e foi capaz de interpretá-la conforme desejado.
 - b. A segunda parte do problema reside na nomenclatura inconsistente no que diz respeito aos nomes, concentrações e doses do fármaco. Esse problema foi reconhecido recentemente por causa do aperfeiçoamento da coleta e análise de informações de erros de medicamentos; organizações e agências, em particular FDA e USP, concentram-se em encontrar uma solução para este problema. Em 2005, na reunião quinquenal da USP, uma das resoluções tomadas referiu-se à melhoria das especificações para nomenclatura e rotulagem (18). Seguindo esta resolução, o *Nomenclature Expert Committee* da USP abordou essa questão com uma revisão importante do Capítulo <1.121> da USP, Nomenclatura; o novo texto foi publicado pela primeira vez na USP 31. Espera-se que essa nova política simplifique e esclareça as coisas, visto que os formatos de teor nos rótulos são atualmente complexos e inconsistentes.
2. Capítulo <1.121> da USP, Nomenclatura
 - a. A antiga política de nomenclatura da USP, conhecida como *Salt Nomenclature Policy*, declarou que para um medicamento que emprega uma forma de sal, o título ou nome da monografia incluirá o sal empregado naquele título (19). A concentração do medicamento, conforme dado na monografia, era algumas vezes (mas nem sempre) expressa em termos da forma de sal. A USP nem sempre é coerente na gestão dessa política. Por exemplo, o medicamento cápsulas fluoxetina USP utiliza o sal cloridrato, mas a palavra *cloridrato* não consta no título da monografia; e a concentração rotulada na monografia é expressa em termos da base (porção ativa). Por outro lado, o título da monografia comprimidos de estearato de eritromicina USP inclui o nome do éster no título, mas como ocorre com a fluoxetina, a concentração rotulada na monografia é expressa em termos da porção ativa eritromicina.
 - b. A nova política da USP sobre nomenclatura afirma que ambos os nomes e concentrações dos medicamentos e das preparações manipuladas formuladas com sais serão declaradas em termos da porção ativa (20).
 - c. O novo Capítulo <1.121> dá uma definição bastante completa de porção ativa. Essencialmente, é uma porção ativa é a molécula ou íon, sem estar vinculado a qualquer sal, complexo, quelato ou hidrato, que fornece a ação farmacológica ou fisiológica pretendida (20).

- d. Como em todas as alterações significativas desse tipo, a USP dará a todas as partes interessadas (neste caso, os médicos, farmacêuticos e indústria farmacêutica) tempo suficiente para entender e cumprir as novas normas. Portanto, essa nova política não será oficial até 1^o de maio de 2013 (19,20).
 - e. Além disso, a política será aplicada unicamente aos medicamentos e preparações recentemente reconhecidos; as monografias USP existentes não serão alteradas a menos que isso seja necessário por razões de segurança (20).
3. Para o futuro próximo, até que uma nomenclatura consistente seja uniformemente empregada, será importante compreender e interpretar de modo correto os diversos formatos de nomes, concentrações e doses de medicamentos que estão em uso. Os formatos mais comuns com exemplos são fornecidos aqui.
- a. Nome, concentração e dose do medicamento podem ser dados em termos da porção ativa.

Exemplo

Baclofeno: nas instruções de dosagem, as 5 a 10 mg significa 5 a 10 mg da porção ativa, os comprimidos são rotulados como baclofeno 10 mg, ou seja, 10 mg de porção ativa da molécula.

- b. Nome, concentração e dose do medicamento podem ser dados em termos do sal, éster, e aquele do fármaco.

Exemplo

Diltiazem HCl: nas instruções de dosagem, 60 mg significa 60 mg do sal cloridrato de diltiazem; os comprimidos são rotulados como cloridrato de diltiazem 60 mg, ou seja, 60 mg do sal por comprimido.

- c. A dose é dada em termos da porção ativa, mas o nome e a concentração do medicamento são expressos em uma terminologia mista. Se a substância ativa no medicamento está na forma de um sal, éster ou similar, a informação constará no rótulo e/ou será descrito no rótulo (p. ex., a informação do ou bula do produto).

Exemplos

Eritromicina base, estolato e estearato: todos têm doses de 250 a 500 mg, com base na porção ativa; os comprimidos, cápsulas e suspensões são rotulados nesses termos, mas podem utilizar formatos diferentes para expressá-las (p. ex., tanto “a eritromicina 250 mg [como estearato]” ou “estearato de eritromicina 250 mg [como base]”, ambos significando que cada unidade de dosagem contém 250 mg da porção ativa).

Cloridrato de ondansetrona: nas instruções de dosagem, 8 mg significa 8 mg da porção ativa; os comprimidos são rotulados ondansetrona 8 mg (como HCl di-hidratado) e as informações de prescrição declaram: cada comprimido de 8 mg para administração oral contém cloridrato de ondansetrona di-hidratado equivalente a 8 mg de ondansetrona.

- d. Ocasionalmente, o produto é rotulado em termos do sal ou éster e as instruções de dosagem são nesses termos, mas a bula do produto explica a equivalência para uma determinada quantidade da porção ativa.

Exemplo

Etil succinato de eritromicina: os comprimidos são rotulados como etil succinato de eritromicina 400 mg e as informações sobre a dosagem indicam a dose em termos de 400 a 800 mg de etil succinato de eritromicina, porém as informações da bula indicam que 400 mg de etil succinato de eritromicina produzem os mesmos níveis plasmáticos que 250 mg de eritromicina base, estearato ou estolato.

4. Preparações manipuladas: quando preparações de fármacos são manipuladas, deve-se ter cuidado especial para harmonizar a dose desejada com uma quantidade equivalente na unidade a ser administrada. Por exemplo, você pode verificar por meio de cálculos que, com relação a uma quantidade equivalente da porção ativa, existe uma diferença de 20% entre a massa de ondansetrona e de cloridrato de ondansetrona di-hidratado; portanto, requerer uma dose em termos de uma forma, mas realizar a pesagem e adição à formulação em termos de outra, levará a um erro de dosagem significativo. Obviamente, quanto maior for o contra-íon, complexo ou hidrato, quando comparado com o tamanho da porção ativa, maior será o erro potencial da dose, quando não isso não for levado em consideração. Quando a dose é em termos de porção ativa e forma desejada ou disponível do fármaco é um sal, complexo, éster e/ou hidrato, um cálculo de conversão apropriado deve ser realizado para determinar a quantidade da entidade disponível para pesagem ou medida.

Exemplo 8.30

A farmácia de um hospital tem uma prescrição de 100 mL de suspensão oral de ondansetrona em uma concentração de 4 mg/5 mL. Tal como indicado no exemplo anterior, a concentração de ondansetrona é indicada em termos da base, a porção ativa. Normalmente, a farmácia compra essa suspensão oral de um fabricante, mas há pouco tempo foi informada de que o produto não estará disponível por várias semanas. Como resultado, a farmácia vai manipular essa preparação. A substância ativa está disponível como pó de cloridrato de ondansetrona di-hidratado. Calcule a quantidade de cloridrato de ondansetrona di-hidratado (Ondansetrona HCl · 2H₂O) necessária para essa preparação. A MM do Ondansetrona HCl · 2H₂O = 365,9; a MM de ondansetrona base = 293,4

$$\left(\frac{365,9 \text{ mg de HCl ond.} \cdot 2\text{H}_2\text{O}}{293,4 \text{ mg de ond. base}} \right) \left(\frac{4 \text{ mg de ond. base}}{5 \text{ mL líquida}} \right) \left(\frac{100 \text{ mL líquida}}{1} \right) = 100 \text{ mg de HCl ond.} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$$

A preparação será rotulada: cada 5 mL de suspensão de ondansetrona contém ondansetrona 4 mg como cloridrato de ondansetrona (di-hidratado).

5. Resumo

Se todos os médicos e farmacêuticos tivessem conhecimento sobre essas questões, e se as referências bibliográficas sobre o fármaco fossem sempre específicas na designação dos nomes, concentrações e doses, tal questão seria tratada com mais facilidade. Infelizmente, muitos médicos e enfermeiros, e até mesmo alguns farmacêuticos e técnicos de farmácia, não percebem que esse problema existe ou não têm consciência da sua complexidade ou possíveis ramificações. Felizmente, mais referências e bulas estão atualmente abordando esse problema, ao fornecer nomes, doses e concentrações em termos específicos e, quando possível, ao expressar doses e concentrações em termos inequívocos, como milimoles da porção ativa. Isso tudo seria bastante simplificado se houvesse um uso uniforme da nomenclatura da forma de dosagem, conforme recomendado pela USP.

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Summary of information submitted to MedMARx in the year 2002: The quest for quality. Rockville, MD: Autor, 2003; 14.
2. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2008 USP 31/NF 26. Official USP monographs. Rockville, MD: Autor, 2007.
3. White KC, Harkavy KL. Hypertonic formulas resulting from added oral medications. *Am J Dis Child* 1982; 136: 931–933.
4. Ernst JA, Williams JM, Glick M, et al. Osmolality of substances used in the intensive care nursery. *Pediatrics* 1983; 72: 347–352.
5. Murty BSR, Kapoor JN, Deluca PO. Compliance with USP osmolality labeling requirements. *Am J Hosp Pharm* 1976; 33: 546–551.
6. Trissel LA. Handbook of injectable drugs, 12° ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2003; 868.
7. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. General Notices. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 13.
8. Ansel HC, Stoklosa MJ. Pharmaceutical calculations, 12° ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 87–88.
9. Ansel HC, Stoklosa MJ. Pharmaceutical calculations, 12° ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 248–249.
10. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. General Notices. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 6.
11. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. General Notices. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 11.
12. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2008 USP 31/NF 26. Official NF monographs. Rockville, MD: Autor, 2007.
13. Reynolds JEF, ed. Martindale—the extra pharmacopoeia, 28° ed. London: The Pharmaceutical Press, 1982; 784.
14. Parfitt K, ed. Martindale—the complete drug reference, 32° ed. London: Pharmaceutical Press, 1999; 1329.
15. O'Neil MJ, ed. The Merck index, 14th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc., 2006; 4233.
16. Horn DW, Osol A. Fumigation with formaldehyde. *Am J Pharm* 1929; 101: 742.
17. Parfitt K, ed. Martindale—the complete drug reference, 32nd ed. London: Pharmaceutical Press, 1999; 1113.
18. Standards for nomenclature and labeling. <http://www.usp.org/aboutUSP/resolutions.html>. Acessado em julho de 2007.
19. General chapter 1121 revisão proposta <http://www.usp.org/USPNF/pf/generalChapter1121.html>. Acessado em julho de 2007.
20. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 1121. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 605–607.

Avaliando Regimes de Dose

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Introdução

Formatos de dose usados na terapia medicamentosa

Peso corporal e área de superfície corporal em expressões de dosagem

Regimes de dose

Interpretando regimes de dose dos produtos e das orientações de uso

Casos especiais

I.

INTRODUÇÃO

Como indicado no Capítulo 8, é responsabilidade do farmacêutico assegurar que cada paciente receba a quantidade correta do medicamento pretendido. Essa função é o foco deste capítulo sobre avaliação de doses e regimes de dosagem. Ele se baseia nos tópicos sobre sistemas e unidades de medida, os quais foram apresentados no Capítulo 7, e sobre expressões de quantidade e concentração, que foram discutidas no Capítulo 8. O presente capítulo examina os diversos métodos aceitos para expressar doses e regimes de dose e mostra alguns exemplos de cálculos de dose. Uma atenção especial é dada a populações de pacientes e estados clínicos que exigem a consideração de fatores adicionais no estabelecimento de doses adequadas. Em todos os casos de provimento de medicamentos a pacientes, seja como formas farmacêuticas fabricadas ou preparações formuladas pelo farmacêutico, a dose e a posologia devem sempre ser verificadas quanto à exatidão e à adequação antes de o produto ou preparação ser entregue ao paciente.

II.

FORMATOS DE DOSE USADOS NA TERAPIA MEDICAMENTOSA

A. As doses individuais são expressas por meio de um dos seguintes formatos:

1. Quantidade de fármaco

Por exemplo, atenolol 25 mg, insulina NPH 10 unidades, cloreto de potássio 8 mEq (Ver Capítulo 8 para as várias expressões de quantidade utilizadas para fármacos em farmácia e medicina.)

2. Quantidade de fármaco por quilo de peso corporal do paciente

Por exemplo, amoxicilina 20 mg/kg, heparina 50 unidades/kg, fosfato de potássio 1,5 mmol/kg

3. Quantidade de fármaco por metro quadrado de área de superfície corporal do paciente (ASC).

Por exemplo, a doxorubicina 70 mg/m² e asparaginase 7.000 unidades/m²

B. Para produtos e preparações de uso tópico, as doses são expressas como concentrações. Isso faz sentido na medida em que o gradiente de concentração é a força motriz para a transferência de

fármacos através da pele ou barreiras biológicas. Exemplos incluem a loção de hidrocortisona 1% ou pomada oftálmica de gentamicina 0,3% (ver Capítulo 8 sobre os métodos aceitos de expressão de concentração e exemplos de cálculos).

- C. As concentrações também são usadas para expressar as doses para algumas soluções intravenosas, como a solução injetável de dextrose 5% dextrose e de cloreto de sódio 0,9%.

III. PESO CORPORAL E ÁREA DE SUPERFÍCIE CORPORAL EM EXPRESSÕES DE DOSAGEM

- A. Os formatos de doses individuais, os quais são baseados no tamanho do corpo do paciente (peso ou ASC) são frequentemente utilizados para doses pediátricas, mas eles também são importantes para determinar as doses para adultos de fármacos que têm índices terapêuticos estreitos ou que necessitam de doses individualizadas precisas. A ASC é rotineiramente utilizada para a determinação da dose de agentes quimioterápicos, mas é também utilizada em outras situações selecionadas. Os farmacêuticos necessitam de informações específicas do paciente sobre o peso corporal ou ASC nas seguintes circunstâncias.

1. Na maioria das vezes, as prescrições são escritas em termos de quantidade de fármaco (p. ex., mg, unidade, mEq). Antes de preparar as prescrições, o farmacêutico verifica a adequação da dose. Se as referências bibliográficas sobre o fármaco fornecem a dose como uma quantidade por quilograma de peso corporal ou com base na ASC, ele precisa dessa informação do paciente para verificar se a dose prescrita está correta.
2. Em alguns casos, um médico redigirá a prescrição em termos de quantidade de fármaco por quilo de peso corporal (ou ASC em metros quadrados) ou prescreverá um fármaco, como um antibiótico para um paciente pediátrico, e solicitará ao farmacêutico que determine a dose para o paciente com base em seu peso. Nesses casos, o farmacêutico necessita dessas informações do paciente para fornecer a dose adequada.
3. Alguns tipos de terapia, como a quimioterapia e nutrição parenteral total, utilizam protocolos com base no peso ou ASC do paciente. Nessas situações, o farmacêutico precisa dessas dimensões do paciente para calcular a quantidade necessária de fármacos, eletrólitos e nutrientes.

B. Peso corporal

1. Existem dois tipos de peso corporal utilizados para o cálculo de doses: peso corporal real (PR) e peso corporal ideal (PI). Na maioria dos casos, o PR do paciente é usado.
 - a. Se o paciente estiver internado, essa informação pode ser encontrada no prontuário. Se ela não estiver no prontuário, solicite ao enfermeiro que está cuidando desse indivíduo; isso é muitas vezes necessário na avaliação de prescrições de pacientes recém-internados.
 - b. Se for um paciente ambulatorial ou externo, o farmacêutico ou técnico de farmácia podem obter essa informação do consultório do prescritor, do paciente ou do responsável pelo paciente. Compreenda que a massa corporal pode ser uma questão delicada para algumas pessoas, por isso é essencial ser habilidoso e conversar com o paciente sobre a finalidade e a importância de obter informações corretas para o estabelecimento da dose do medicamento.
 - c. Para pacientes pediátricos externos, uma verificação inicial da faixa de dose pode ser feita se a idade da criança for conhecida. Uma estimativa do peso corporal do paciente pode ser obtida a partir de um gráfico de peso corporal percentual *versus* idade. Medidas de peso-altura percentuais com base em idade para lactentes e crianças são dadas no Apêndice C e no CD que acompanha este livro. Os gráficos do Apêndice C também estão disponíveis no Center for Disease Control and Prevention (CDC), no *site* da internet <http://www.cdc.gov/growthcharts/>. Apesar de gráficos como esses serem úteis para a verificação inicial das faixas de dose, a dose deve ser sempre verificada com base no peso corporal real da criança.
2. Para alguns tipos de terapia, a dose é baseada no peso corpora real estimado, também conhecida como massa corporal magra (*lean body weight* – LBW). O peso corporal ideal é um valor calculado com base no sexo, altura (ou comprimento, para lactentes e crianças) e, para pacientes pediátricos, na idade. Como o nome indica, é o que a pessoa pesaria se tivesse pouca ou nenhuma gordura ou tecido adiposo. Esse dado é especialmente útil para a determinação da dose de medicamentos que não se distribuem no tecido adiposo; esses fármacos têm um menor volume de distribuição do que o peso corporal total (especialmente em pacientes obesos que possuem uma quantidade de tecido adiposo significativa), logo, calcular a dose com base no peso corporal real resultaria em uma concentração sanguínea do fármaco maior do que a desejada. Ambos PI e PR são utilizados para os cálculos para terapia de nutrição parenteral, pois, embora a alimentação adequada seja necessária, não seria desejável manter um estado de sobrepeso utilizando a nutrição parenteral.

3. As seguintes equações são utilizadas para o cálculo estimado de PR em quilogramas. Para as crianças, vários métodos são apresentados com base na idade ou altura. A última equação dada para crianças de 1 a 17 anos é baseada em dados do CDC para quinquagésimo percentil (mediana) do peso corporal para crianças de uma determinada idade e sexo. Como mencionado, os gráficos de peso/altura do CDC são mostrados no Apêndice C, os quais podem ser usados para determinar um peso para uma criança de determinada idade, ao escolher o peso do quinquagésimo percentil (1).

Adultos do sexo masculino:

$$PI_{(kg)} = 50 + (2,3 \times \text{altura em polegadas além de 5 pés}^*)$$

Adultos do sexo feminino:

$$PI_{(kg)} = 45,5 + (2,3 \times \text{altura em polegadas além de 5 pés})$$

Crianças:

Crianças com menos de 5 pés de altura (2):

$$PI_{(kg)} = \frac{\text{altura}_{(cm)}^2 \times 1,65}{1.000}$$

Crianças de 5 pés e mais altas (2)

Meninos:

$$PI_{(kg)} = 39 + (2,27 \times \text{altura}_{(pol)} \text{ além de 5 pés})$$

Meninas:

$$PI_{(kg)} = 42,2 + (2,27 \times \text{altura}_{(pol)} \text{ além de 5 pés})$$

Idades de 1 a 17 anos (1)

$$PI_{(kg)} = 2,396e^{0,01863(\text{altura})}; \text{ altura em cm.}$$

C. Área de superfície corporal (ASC)

1. A dosagem do fármaco também pode ser baseada na ASC estimada do paciente. Esse parâmetro é algumas vezes usado para determinar a dose de medicamentos pediátricos e, como afirmado, muitos protocolos de medicamentos para o câncer têm a dose baseada na ASC. Quando uma dose é dada em termos de quantidade de fármaco por cada metro quadrado da ASC, o farmacêutico deve usar o peso e a altura do paciente (ou comprimento para bebês), mais uma equação ou um nomograma de ASC para determinar um valor de ASC para o mesmo. Embora alguns médicos pensem que a ASC é um parâmetro melhor do que o peso corporal para individualizar as doses para os pacientes, este é um assunto que ainda é debatido.
2. Existem numerosas equações de ASC e cada uma fornecerá uma resposta um pouco diferente. Deve ser entendido que a ASC não é uma medida (como a altura ou o peso) tomada de cada paciente. É uma estimativa baseada em uma equação que foi desenvolvida experimentalmente usando uma população representativa de pacientes selecionados. Os pesos, alturas e ASCs desses pacientes foram medidos e correlacionados utilizando uma equação que se ajustou matematicamente aos resultados experimentais. O primeiro trabalho sobre ASC foi publicado em 1916 por DuBois e DuBois (3), mas vários outros estudos foram realizados após tal publicação. Para obter mais informações sobre equações de ASC, veja um livro sobre os cálculos farmacêuticos ou um dos *sites* da internet dedicados ao tema.
3. Nomogramas de ASC para adultos e crianças são apresentados no Apêndice B e são baseados em equações de DuBois e DuBois (3). Eles são utilizados da seguinte forma:
 - a. Encontre o peso do paciente em libras ou quilogramas no lado direito do nomograma.
 - b. Encontre a altura do paciente em polegadas ou centímetros no lado esquerdo do nomograma.
 - c. Desenhe uma linha reta ligando esses dois pontos e leia a ASC em metros quadrados no ponto onde a linha cruza com a linha ASC do meio.
4. A ASC também pode ser calculada utilizando uma das equações desenvolvidas para essa finalidade. Devido ao fato de que várias equações fornecem valores de ASC ligeiramente diferentes, alguns hospitais e clínicas têm padronizado as equações que serão utilizadas em suas instalações, o que torna mais fácil de controlar e verificar as doses com base na ASC. As equações a seguir foram originalmente publicadas por Mosteller (4,5), elas têm ganhado a preferência

*N. de T. 1 pé = 12 polegadas = 0,304 metros.

na prática clínica porque os cálculos de ASC podem ser realizados com facilidade usando uma dessas equações e uma calculadora de mão (6).

a. Usando o peso em libras e a altura em polegadas:

$$ASC(m^2) = \sqrt{\frac{\text{altura(polegadas)} \times \text{peso(libras)}}{3.131}}$$

b. Usando o peso em quilogramas e a altura em centímetros:

$$ASC(m^2) = \sqrt{\frac{\text{altura(cm)} \times \text{peso(kg)}}{3.600}}$$

IV. REGIMES DE DOSE

A. Regimes de dose combinam o nome e a quantidade ou dose do medicamento com frequência de uso ou administração. Tal como acontece com doses, regimes de dose podem ser escritos em diferentes formatos. É muito importante para o farmacêutico estar atento ao ler e verificar os regimes de dose, pois pequenas alterações no texto podem significar diferenças significativas na dose pretendida.

B. Formatos para regimes de dose

1. Nome e quantidade de fármaco com frequência de uso ou de administração

Por exemplo,

diazepam 1 mg, 3 vezes ao dia

ou

diazepam 3 mg por dia, divididas em 3 doses

Nota: Tenha muito **CAUIDADO** quando as doses forem expressas da segunda forma, pois têm sido mal interpretadas como 3 mg/dose a ser administrada três vezes por dia, em vez de 3 mg ao total por dia – neste caso uma dose três vezes maior! Se uma referência do medicamento fornece o regime de dose no segundo formato, converta-o ao primeiro, o qual é menos propenso ao erro, ao passar informações a um médico prescritor.

2. Nome e concentração do fármaco com frequência de uso ou aplicação

Por exemplo,

Loção de hidrocortisona 1% aplicar quatro vezes ao dia.

3. Nome e quantidade de medicamento por quilo de peso corporal, com frequência de uso ou de administração

Por exemplo,

Diazepam 40 µg/kg, 3 vezes ao dia

ou

Diazepam 120 µg/kg/dia divididas em 3 doses

Nota: Novamente, tenha muita cautela com essa segunda expressão, pois ela tem sido lida e interpretada de forma errônea.

4. Nome e quantidade de fármaco por metro quadrado de área de superfície corporal com frequência de uso ou de administração

Por exemplo,

Diazepam 1,17 mg/m² de ASC, 3 vezes por dia

ou

Diazepam 3,51 mg/m² de ASC por dia, divididas em 3 doses

Nota: Novamente, tenha muita cautela com essa segunda expressão, pois ela tem sido lida e interpretada de forma errônea.

V. INTERPRETANDO REGIMES DE DOSE DOS PRODUTOS E DAS ORIENTAÇÕES DE USO

A. Embora as doses sejam calculadas em termos de quantidade ou concentração de fármaco, tomamos ou administramos fármacos como parte de uma forma farmacêutica (p. ex., comprimidos, cápsulas, líquidos orais ou tópicos, pomadas). Portanto, uma vez que uma dose individual ou regime de doses diário é determinado, eles devem estar vinculados a um medicamento ou preparação e orientações de uso para o paciente.

B. Via de administração

1. Antes que um medicamento possa ser selecionado, a via de administração deve ser determinada. Na maioria das vezes, a via de administração será óbvia ou será especificada na prescrição; no entanto, a seleção da via de administração é uma área em que os farmacêuticos possuem especial competência e com frequência fornecem conselhos e orientações para médicos.

Exemplos de vias comuns de administração incluem a oral, retal, tópica, oftálmica, otológica, intranasal, intramuscular, intravenosa e subcutânea.

2. A via desejada de administração é determinada por fatores tais como a indicação terapêutica do medicamento (p. ex., estamos tratando uma doença sistêmica como a hipertensão ou com um problema tópico como o provocado pela hera venenosa); severidade da doença (p. ex., o envenenamento por hera venenosa pode ser tratado topicamente com um creme de corticosteróide, mas um caso grave pode exigir o emprego de um medicamento oral), idade e condição do paciente (p. ex., criança *versus* adulto, mentalmente consciente *versus* inconsciente); absorção e disponibilidade do fármaco. Com frequência, a via de administração afetará faixa de dose e o regime de dosagem. Por exemplo, ajustes de dose são comumente realizados em pacientes hospitalizados quando a terapia com um medicamento injetável é alterada para uma que emprega uma forma farmacêutica oral do mesmo.

C. Forma farmacêutica e potência ou concentração

1. Assim que o fármaco, via de administração e regime de dose forem determinados, uma forma farmacêutica e um determinado produto ou preparação devem ser selecionados.
2. Ao escolher uma forma farmacêutica, vários fatores devem ser considerados. Este tópico é discutido em maiores detalhes nos capítulos de formas farmacêuticas deste livro, mas alguns exemplos são apresentados aqui para ilustrar algumas das considerações.
 - a. Para os produtos de via oral, o paciente poderá engolir um comprimido ou cápsula ou será necessário o emprego de pós divididos ou líquidos orais?
 - b. Para a administração tópica, uma pomada, loção ou uma solução proporcionará uma terapia mais eficaz e conveniente?
 - c. Para a terapia parenteral, qual via dará o início de ação e níveis de sanguíneos mais desejáveis com o mínimo de dor e desconforto para o paciente?
3. Quando possível, os medicamentos industrializados devem ser usados, pois eles foram submetidos a testes extensivos, apresentam biodisponibilidade conhecida e o controle de qualidade foi bem estabelecido. Se uma dose e/ou concentração adequadas não estão disponíveis, alternativas, incluindo o uso de preparações manipuladas, precisam ser consideradas.
4. Muitas vezes, as doses são dadas em faixas ao invés de um único valor; um produto e as orientações de uso devem ser então selecionados de tal forma que se encontrem dentro da faixa calculada. Por exemplo, na próxima seção deste capítulo, um paciente pediátrico tem uma faixa de dose calculada para o fármaco diazepam de 0,76 a 3,8 mg, a ser administrada de 3 a 4 vezes por dia. Formas farmacêuticas orais manufaturadas desse medicamento incluem cápsulas de liberação prolongada de 15 mg, comprimidos de 2, 5, e 10 mg e soluções orais de 1 e 5 mg/mL. Para esse paciente, os comprimidos de 2 mg oferecem uma possibilidade de administração, enquanto as duas soluções orais proporcionam uma maior flexibilidade de dose e uma forma farmacêutica conveniente, caso a criança não consiga engolir os comprimidos.
5. Estudantes e técnicos de farmácia costumam se perguntar sobre quais “regras” utilizar ao decidir se uma dose está fora da faixa aceitável. Infelizmente, não há nenhum conjunto de regras que se encaixe em todas as situações; a habilidade de estabelecer doses aceitáveis para pacientes, doenças, e fármacos específicos é resultante da educação e experiência.

VI.

CASOS ESPECIAIS

A. Pacientes pediátricos

1. Uma diferença óbvia entre adultos e pacientes pediátricos é o tamanho, mas é importante lembrar que lactentes e crianças não são apenas pequenos adultos. Seus sistemas fisiológicos muitas vezes não estão bem desenvolvidos e isso deve ser considerado no estabelecimento da dose para esses pacientes. Além disso, existem diferenças nas capacidades de metabolismo e de excreção à medida que as crianças progridem do nascimento à vida adulta. Quando tais fatores são conhecidos como sendo significativos para o estabelecimento da dose do medicamento, essa informação é geralmente dada nas referências bibliográficas do fármaco e informações contidas no medicamento (bulas). Para usar essas informações, é útil conhecer os termos descritivos aceitos para as fases da infância. Segue um esquema de uso comum.
 - a. Neonato ou recém-nascido: do nascimento até 1 mês
 - b. Bebês: de 1 mês a 1 ano
 - c. Primeira infância: de 1 a 5 anos
 - d. Segunda infância: de 6 a 12 anos
 - e. Adolescência: de 13 a 17 anos (7)

Tabela 9.1 Fórmulas para cálculos de dose pediátrica

Nome da regra	Equação	Exemplos*
Cálculo de fármaco específico baseado no peso		
	$\frac{\text{Dosagem}}{\text{Peso corporal (kg)}} \times \text{massa(kg)} = \text{dose para criança}$	$\left(\frac{0,04 - 0,2 \text{ mg}}{\text{kg}}\right) \left(\frac{19,1 \text{ kg}}{\text{kg}}\right) = 0,76 - 3,82 \text{ mg}$
Cálculo de fármaco específico baseado na ASC		
	$\frac{\text{Dosagem}}{\text{ASC (m}^2\text{)}} \times \text{ASC (m}^2\text{)} = \text{dose para criança}$	$\left(\frac{1,17 - 6 \text{ mg}}{\text{m}^2}\right) \left(\frac{0,76 \text{ m}^2}{\text{m}^2}\right) = 0,89 - 4,56 \text{ mg}$
Regras gerais baseadas no peso		
Regra de Clark	$\frac{\text{Peso (lbs)}}{150} \times \text{dose adulta} = \text{dose para criança}$	$\frac{42 \text{ lbs}}{150} \times 2 - 10 \text{ mg} = 0,56 - 2,8 \text{ mg}$
Regra geral baseada na ASC	$\frac{\text{ASC m}^2}{1,73 \text{ m}^2} \times \text{dose adulta} = \text{dose para criança}$	$\frac{0,76 \text{ m}^2}{1,73 \text{ m}^2} \times 2 - 10 \text{ mg} = 0,87 - 4,39 \text{ mg}$
Regras gerais baseadas na idade		
Regra de Young	$\frac{\text{Idade}}{\text{Idade} + 12} \times \text{dose adulta} = \text{dose para criança}$	$\frac{5}{5 + 12} \times 2 - 10 \text{ mg} = 0,59 - 2,94 \text{ mg}$
Regra de Cowling	$\frac{\text{Idade no próximo aniversário (em anos)}}{24} \times \text{dose adulta} = \text{dose para criança}$	$\frac{6}{24} \times 2 - 10 \text{ mg} = 0,5 - 2,5 \text{ mg}$
Regra de Bastedo	$\frac{\text{Idade em anos} + 3}{30} \times \text{dose adulta} = \text{dose para criança}$	$\frac{8}{30} \times 2 - 10 \text{ mg} = 0,53 - 2,67 \text{ mg}$
Regra de Dilling	$\frac{\text{Idade (em anos)}}{20} \times \text{dose adulta} = \text{dose para criança}$	$\frac{5}{20} \times 2 - 10 \text{ mg} = 0,5 - 2,5 \text{ mg}$
Regra de Fried para bebês	$\frac{\text{Idade (em meses)}}{150} \times \text{dose adulta} = \text{dose para criança}$	$\frac{0,5}{150} \times 25 \text{ mg} = 0,083 \text{ mg}$

*Estes exemplos usam os dados encontrados no texto sobre o paciente D.A. com a informação da dose para o diazepam, exceto no exemplo final da Regra de Fried para bebês; esse exemplo utiliza dados do paciente J.A recém-nascido de 2 semanas e a dose para o captopril.

Outro sistema, publicado há pouco tempo, traz pequenas mudanças nos termos descritivos e idades, da infância até a adolescência. Essas alterações estão na primeira infância, de 1 a 4 anos; segunda infância, de 5 a 10 anos; e adolescência, de 11 a 17 anos (8).

2. Infelizmente, informações sobre medicamentos pediátricos são muitas vezes limitadas ou indisponíveis, e as referências bibliográficas gerais do fármaco e informações do medicamento dadas pelo fabricante podem apenas indicar que a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas para essa população de pacientes. Às vezes, uma pesquisa na literatura por relatos de casos pode fornecer alguma orientação. Devido à importância do tema e do perigo potencial para bebês e crianças causado pela ausência de informações bem documentadas a respeito de doses pediátricas, o Congresso dos Estados Unidos promulgou o 2002 Best Pharmaceuticals for Children Act, a qual oferece incentivos aos fabricantes de produtos farmacêuticos para realizar estudos em populações pediátricas (9).
3. Na ausência de informações específicas sobre doses pediátricas, existem regras gerais para cálculo da dose de medicamentos para um bebê ou uma criança quando são dadas a idade, peso ou ASC do paciente e a dose adulta normal. Uma diversidade destas regras é apresentada na Tabela 9.1. **As regras gerais não são fármaco-específico e devem ser usadas apenas na ausência de uma informação mais completa.** É dever do farmacêutico conhecer as limitações do uso de fórmulas ou regras para o cálculo de doses pediátricas. Na falta dessas informações específicas, seja sempre conservativo no estabelecimento de doses para esses pacientes, especialmente recém-nascidos e bebês.
4. Exemplos de cálculos para a determinação de doses pediátricas são dados nos Exemplos 9.1 a 9.5.

Exemplo 9.1**Determinação da dose com base em informações específicas de uma referência sobre o fármaco.**

D.A. é um garoto de 5 anos de idade, pesa 42 libras e tem 43 polegadas de altura*. O médico quer dar diazepam para D.A. Qual seria a dose aceitável de diazepam para D.A.?

*N. de T. As unidades de peso e altura em inglês são dadas em libras e polegadas. 1 libra (lbs) = 0,454 kg e 1 polegada = 2,54 cm.

Dose pediátrica usual: crianças de 6 meses de idade e mais velhas: oral, de 1 a 2,5 mg, 40 a 200 μm (0,04 mg a 0,2) por quilograma de peso corporal ou de 1,17 a 6 mg por metro quadrado de superfície corporal, 3 a 4 vezes por dia, aumentando a dose gradualmente conforme necessário e tolerado.

1. Qual é o regime de doses de diazepam para D.A. com base na **quantidade** indicada na referência supracitada?

1 a 2,5 mg administrados 3 a 4 vezes por dia

2. Qual é o regime de doses de diazepam para D.A. com base na dose em **mg/kg** dada na referência?
 - a. Cálculo do peso de D.A. em quilogramas:

$$\frac{2,2 \text{ lbs}}{1 \text{ kg}} = \frac{42 \text{ lbs}}{x \text{ kg}}; \quad x = 19,1 \text{ kg}$$

- b. Cálculo da dose:

$$\left(\frac{0,04 - 0,2 \text{ mg}}{\text{kg}} \right) \left(\frac{19,1 \text{ kg}}{1} \right) = 0,76 - 3,82 \text{ mg}$$

- c. Regime de doses: 0,76 a 3,82 mg administrados 3 a 4 vezes por dia.

3. Qual é o regime de doses de diazepam para D.A. com base na dose em **mg/m²** a partir da ASC?
 - a. Determinar a ASC de D.A. a partir do nomograma pediátrico encontrado no Apêndice B:

$$\text{ASC} = 0,76 \text{ m}^2$$

- b. Cálculo da dose:

$$\left(\frac{1,17 - 6 \text{ mg}}{\text{m}^2} \right) \left(\frac{0,76 \text{ m}^2}{1} \right) = 0,89 - 4,56 \text{ mg}$$

- c. Regime de doses: 0,89 a 4,56 mg administrados 3 a 4 vezes por dia.

Observe que existe uma variação na faixa de dose com base nos vários métodos usados para calcular a dose. Circunstâncias individuais do paciente e as formas farmacêuticas disponíveis irão determinar a quantidade específica em miligramas a ser administrada. Para pacientes pediátricos, a regra geral é a de “começar com doses baixas e ir devagar”, mas existem muitas exceções a este princípio geral e cada caso deve ser cuidadosamente considerado.

Exemplo 9.2

Dose calculada usando uma dose adulta normal e “regras” para doses pediátricas com base na idade, peso e ASC da criança.

Para os exemplos a seguir, doses de diazepam são calculadas para D.A. usando uma das chamadas “regras” para o estabelecimento de doses pediátricas apresentadas na Tabela 9.1. Os números para o próximo exemplo são baseados nas informações idade/peso/altura para D.A. dadas no exemplo acima e nas informações de doses adultas fornecidas para o diazepam para indicações terapêuticas semelhantes. A dose adulta é dada como:

Oral: 2 a 10 mg, 2 a 4 vezes por dia

Em cada caso apresentado a seguir, a dose calculada seria administrada 2 a 4 vezes por dia.

1. Usando a **Regra de Young**, qual é a dose de diazepam para D.A. com base na dose adulta normal e na **idade** da criança?

$$\frac{\text{Idade}}{\text{Idade} + 12} \times \text{dose adulta} = \text{dose para criança}$$

$$\frac{5}{5 + 12} \times 2 - 10 \text{ mg} = 0,59 - 2,94 \text{ mg}$$

2. Usando a **Regra de Clark**, qual é a dose de diazepam para D.A. com base na dose adulta normal e no **peso** de D.A.?

$$\frac{\text{Peso (lbs)}}{150} \times \text{dose adulta} = \text{dose para criança}$$

$$\frac{42 \text{ lbs}}{150} \times 2 - 10 \text{ mg} = 0,56 - 2,8 \text{ mg}$$

3. Qual é a dose de diazepam para D.A. com base na dose adulta normal e na **ASC** de D.A.? Esta é baseada na ASC de um adulto de estatura média de $1,73 \text{ m}^2$.

$$\frac{ASC \text{ m}^2}{1,73 \text{ m}^2} \times \text{dose adulta} = \text{dose para criança}$$

$$\frac{0,76 \text{ m}^2}{1,73 \text{ m}^2} \times 2 - 10 \text{ mg} = 0,87 - 4,39 \text{ mg}$$

Observe que em cada caso, as doses de diazepam para D.A. são semelhantes. Como afirmado, a Tabela 9.1 lista várias outras equações para cálculo das doses pediátricas a partir das doses adultas estabelecidas. Embora tais regras possam ser úteis como ponto de partida para determinar uma dose pediátrica na ausência de informações específicas, o exemplo a seguir mostra o perigo inerente de usar essa abordagem de uma forma generalizada.

Exemplo 9.3

Dose para uma criança com base na dose adulta normal e nas “regras” para o estabelecimento de doses pediátricas.

J.A. é um bebê de 2 semanas de idade que pesa 3,63 kg. O médico quer dar captopril para J.A. Qual seria uma dose aceitável de captopril para J.A.?

Dose usual para adulto e adolescente:

Anti-hipertensivo – inicial: oral, 25 mg 2 ou 3 vezes ao dia, aumentando a dose, se necessário.

Dose pediátrica usual:

Recém-nascidos – inicial: oral, 10 μg (0,01 mg) por kg de peso corporal, 2 ou 3 vezes ao dia, ajustando a dose conforme necessário e tolerado

1. Qual é a dose de captopril para J.A. com base na dose inicial de recém-nascido em **mg/kg** dada literatura para o fármaco?
 - a. Cálculo do peso em kg de J.A.:

$$\frac{2,2 \text{ lbs}}{1 \text{ kg}} = \frac{8 \text{ lbs}}{x \text{ kg}}; x = 3,6 \text{ kg}$$

- b. Cálculo da dose:

$$\left(\frac{0,01 \text{ mg}}{\text{kg}} \right) \left(\frac{3,6 \text{ kg}}{1} \right) = 0,036 \text{ mg}$$

2. Usando a **Regra de Clark**, qual seria a dose de captopril para J.A. com base na dose adulta normal e no **peso** de J.A.?

$$\frac{8 \text{ lbs}}{150} \times 25 \text{ mg} = 1,33 \text{ mg}$$

Este método não foi tão bem-sucedido; a dose calculada foi cerca de 40 vezes maior do que a dose recomendada! Observe que, mesmo usando a Regra de Fried, que foi desenvolvida para crianças, a dose de captopril é duas vezes maior que a dose fármaco-específica recomendada para J.A.

SEMPRE USE DOSES PEDIÁTRICAS ESPECÍFICAS, QUANDO ESTIVEREM DISPONÍVEIS

B. Pacientes geriátricos

1. Pacientes geriátricos podem requerer uma atenção especial na elaboração de regimes de dose. Com frequência, os sistemas e órgãos desses pacientes não estão funcionando na sua eficiência máxima devido ao processo de envelhecimento ou doença. Visto que algumas condições clínicas, como insuficiência hepática e disfunção renal, as quais são importantes para o metabolismo e a eliminação dos fármacos serem mais prevalentes nos idosos, é essencial que o farmacêutico possua os históricos médicos desses pacientes. Ver Exemplos 9.4 e 9.5 de cálculos de ajuste de dose que são feitos utilizando os resultados dos testes clínicos laboratoriais.
2. Para pacientes geriátricos, modificações nos regimes de dose são frequentemente dadas, quando aplicável, nas referências bibliográficas do fármaco e nas informações sobre o medicamento.

C. Uso de parâmetros farmacocinéticos e de valores laboratoriais para definir e ajustar as doses

1. Para alguns fármacos e eletrólitos, exames laboratoriais dos níveis sanguíneos são usados para monitorar a terapia estabelecida e ajustar as doses e regimes de dose para garantir a eficácia terapêutica ótima e evitar a toxicidade.
 - a. Em alguns casos, os níveis reais de eletrólitos ou fármacos no sangue são medidos. Exemplos incluem digoxina, lítio, fenitoína, carbamazepina, teofilina, vancomicina, gentamicina, ciclosporina, tacrolimo e eletrólitos, como potássio, magnésio e cálcio.

Exemplo 9.4

É solicitado ao farmacêutico suplementação de magnésio para um paciente de 75 kg cujo magnésio sérico é de 0,5 mmol/L. O *Textbook of Therapeutics* fornece uma dose de magnésio de 1 mEq/kg/dia para pacientes com concentração sérica de magnésio < 0,6 mmol/L (10). Calcule a dose diária de magnésio em mEq para esse paciente.

$$\frac{1 \text{ mEq}}{\text{kg/dia}} \times 75 \text{ kg} = 75 \text{ mEq/dia}$$

O sulfato de magnésio injetável está disponível na forma hepta-hidratada ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), MM = 246,5. Calcule o número de miligramas de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ que o paciente deve receber por dia.

$$\left(\frac{246,5 \text{ mg MgSO}_4 \text{ HH}}{\text{mmol MgSO}_4 \text{ HH}} \right) \left(\frac{\text{mmol MgSO}_4 \text{ HH}}{2 \text{ mEq Mg}^{+2}} \right) \left(\frac{75 \text{ mEq Mg}^{+2}}{\text{dia}} \right) = 9.244 \text{ mg MgSO}_4 \text{ HH/dia}$$

A solução de sulfato de magnésio (hepta-hidratado) injetável está disponível em uma concentração de 500 mg/mL. Calcule o número de mililitros da solução que o paciente deve receber por dia.

$$\left(\frac{\text{mL}}{500 \text{ mg MgSO}_4 \text{ HH}} \right) \left(\frac{9.244 \text{ mg MgSO}_4 \text{ HH}}{\text{dia}} \right) = 18,5 \text{ mL/dia}$$

- b. Para alguns outros fármacos, as doses são ajustadas com base em medidas laboratoriais indiretas. Por exemplo, doses de anticoagulantes como a heparina e varfarina são estabelecidas e modificadas com base no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa ou TTP) e na razão internacional normalizada (INR, do inglês, *international ratio normal*) para o tempo de protrombina (PT). Doses de levotiroxina para terapia de tireoide são ajustadas pelo monitoramento dos níveis do hormônio estimulador da tireoide (TSH) e de tiroxina (T4).
2. Para algumas classes terapêuticas e determinadas populações de pacientes, os parâmetros farmacocinéticos são usados para definir ou ajustar as doses e/ou regimes de dose.
 - a. O exemplo mais comum é o uso de valores de depuração de creatinina do paciente para o ajuste dos regimes de dose para os fármacos que são eliminados pelos rins. Neste caso, a depuração de creatinina é utilizada como uma medida da função renal e a toxicidade do fármaco é evitada em pacientes com insuficiência renal, por meio do ajuste do regime de doses com base nesse parâmetro. Você verá essas doses ajustadas em muitas referências bibliográficas sobre o fármaco.
 - b. Apesar de a depuração da creatinina poder ser medida diretamente em um hospital ou outro estabelecimento de saúde por meio da coleta de urina durante 24 horas, a depuração de creatinina (Cl_{cr}) pode ser estimada utilizando a creatinina sérica do paciente (SCr), um valor laboratorial que é mais prontamente disponível. Vários métodos são utilizados para conectar esses dois valores; o mais fácil utiliza a equação de Cockcroft-Gault (11):

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{idade}) \times ABW (\times 0,85 \text{ se feminino})}{72 \times SCr} \text{ mL/min}$$

3. Uma discussão mais completa sobre esses temas, apesar de extremamente importante, está além do escopo desse texto. No entanto, o seguinte exemplo deve servir para ilustrar alguns dos princípios apresentados neste capítulo.

Exemplo 9.5

P.F. é uma mulher de 94 anos que foi admitida em um lar para idosos há quatro meses. Ela tem 1 m e 55 cm de altura e pesa 49 kg. Há pouco tempo, foi diagnosticada com herpes-zóster. Seu médico

pediu ao farmacêutico para determinar um regime de doses adequado de valaciclovir. A referência sobre o fármaco fornece as seguintes indicações sobre a dose:

Dose adulta para herpes-zóster: 1 g 3 vezes ao dia durante 7 dias

Faixa de dose na insuficiência renal:

Cl_{cr} 30 a 49 mL/min: 1 g a cada 12 horas

Cl_{cr} 10 a 29 mL/min: 1 g a cada 24 horas

$Cl_{cr} < 10$ mL/min: 500 mg a cada 24 horas

Em um teste laboratorial recente, o valor de creatinina sérica de P.F. estava em 0,8 mg/dL. Usando a equação de Cockcroft-Gault, calcule o Cl_{cr} para P.F. e determine um regime de dose aceitável de valaciclovir para ela.

Embora a equação de Cockcroft-Gault tenha sido originalmente desenvolvida utilizando o peso corporal real (PR), muitos médicos agora usam o peso corporal ideal (PI) (12). Portanto, em primeiro lugar, use a equação do PI dada na seção III deste capítulo para calcular o PI de P.F.:

$$PI = 45,5 + 2,3 (1) = 47,8 \text{ kg}$$

Insira este valor, a idade de P.F. e o valor de creatinina sérica na equação de Cockcroft-Gault e determine o Cl_{cr} :

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - 94) \times 47,8 \times 0,85}{72 \times 0,8} = 32,4 \text{ mL/min}$$

Utilizando o valor de Cl_{cr} e as informações dadas quanto a dose de valaciclovir, selecione um regime de doses adequado para a paciente: ela deve receber 1 g a cada 12 horas durante 7 dias. O Valaciclovir está disponível em cápsulas de 500 mg e 1 g. Devido à idade de P.F. e da eventual dificuldade em engolir cápsulas grandes, o farmacêutico recomendou ingerir duas cápsulas de 500 mg a cada 12 horas. Se P.F. tem dificuldade para engolir essas cápsulas, elas podem ser esmagadas e administradas com alimentos macios ou uma suspensão líquida pode ser manipulada a partir delas.

Referências

1. Traub SL, Kitchen L. Estimating ideal body mass in children. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40: 107–110.
2. Traub SL, Johnson CE. Comparison of methods of estimating creatinine clearance in children. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37: 195–201.
3. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863–871.
4. Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098.
5. Lam TK, Leung DT. More on simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med* 1988; 318: 1130.
6. Halls SB. Body surface area calculator for medication. <http://www.halls.md/body-surface-area/ASC.htm>. Acessado em julho de 2007.
7. Berkow R, ed. *The Merck manual*, 15th ed. Rahway, NJ: Merck & Co., Inc., 1987; 1798–1799.
8. Berkow R, Beers MH, ed. *The Merck Manual*, 17th ed. West Point, PA: Merck & Co., Inc., 1999; 2076–2077.
9. Best Pharmaceuticals for Children Act. Public Law No. 107-109. January 4, 2002.
10. Helms RA, Quan DJ, Herfindal ET, et al. *Textbook of therapeutics*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 718.
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31.
12. O'Sullivan TA. *Understanding pharmacy calculations*; Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 2002; 122.

Cálculos de Alíquotas

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Princípios gerais

Alíquotas sólido-sólidas simples

Diluições sólido-sólidas em série

Alíquotas sólido-líquidas

Alíquotas líquido-líquidas e diluições em série

I.

PRINCÍPIOS GERAIS

- A.** Em Farmácia, frequentemente lidamos com fármacos potentes que requerem uma medida exata na preparação de formas farmacêuticas para nossos pacientes. Quando a quantidade de fármaco desejada requer um grau de precisão que vai além da capacidade dos equipamentos disponíveis, o farmacêutico ou técnico de farmácia pode usar o método de medida de alíquotas.
- B.** A palavra alíquota significa “conter um exato número de vezes em alguma coisa”. Portanto, cinco é uma alíquota de 15, pois está contido exatamente três vezes em 15.
- C.** Quando alíquotas são utilizadas em farmácia, o procedimento geral é o seguinte:
 - 1.** Pese ou meça uma quantidade de fármaco desejada que esteja dentro do nível de exatidão dos equipamentos disponíveis para a medida.
 - 2.** Pese ou meça um diluente inerte que seja compatível com o fármaco. Para alíquotas sólidas, a lactose é comumente usada como diluente. Para alíquotas líquidas, a água é usada quando possível, mas outro solvente farmacêutico também pode ser usado quando a solubilidade ou miscibilidade exigir isso.
 - 3.** Adicione o diluente ao fármaco misturando adequadamente para formar uma solução ou mistura homogênea. Em todos os casos de combinação de substâncias sólidas emprega-se o método da diluição geométrica, usando gral e pistilo para mistura e trituração dos pós. (Nota: Uma descrição de diluição geométrica é dada no Capítulo 25, Pós, na Seção Princípios para Manipulação dos pós.)
 - 4.** Pese ou meça uma alíquota da mistura que contenha exatamente a quantidade desejada de fármaco.
- D.** Como se procede para a determinação do tamanho da alíquota?
 - 1.** Alguns exemplos a seguir demonstram os métodos mais empregados no cálculo de alíquotas. Qualquer um pode ser considerado satisfatório desde que a quantidade correta de fármaco seja obtida. Use o método que faz mais sentido para você, pois significa que apresentará o menor erro potencial.

2. Uma vez que as alíquotas são empregadas para a medida de fármacos de elevada potência biológica, é sempre melhor solicitar a um colega que verifique das quantidades calculadas.
3. Para os exemplos a seguir foram feitas as seguintes suposições: (i) a balança disponível apresenta um valor de quantidade mínima pesável de 120 mg (QMP = 120 mg); (ii) a menor proveta disponível possui uma capacidade de 10 mL e uma quantidade mínima mensurável (QMM) de 2 mL (20% da capacidade proveta); (iii) a menor seringa ou micropipeta disponível apresenta uma QMM de 0,2 mL; (iv) a lactose pode ser empregada como diluente inerte na preparação de alíquotas sólido-sólidas; e (v) a água pode ser usada como diluente inerte para alíquotas líquidas.

II. ALÍQUOTAS SÓLIDO-SÓLIDAS SIMPLES

A. Método de alíquotas 1: método da quantidade mínima pesável (QMP)

1. Este é o método mais simples:
 - a. Uma determinada quantidade de fármaco é pesada dentro do grau de exatidão fornecido pela balança. Por razões econômicas, a quantidade escolhida é geralmente a QMP.
 - b. O fármaco é diluído com uma quantidade arbitrária de diluente usando o método da diluição geométrica quando apropriado.
 - c. A quantidade de diluição que fornecerá a quantidade exata de fármaco é calculada, e essa quantidade é pesada.
2. Esse método é geralmente o método de alíquotas mais fácil a ser empregado, especialmente quando a quantidade de fármaco que é pesada é restrita a um dado valor, tal como a QMP. Isso ocorre quando o fármaco desejado é uma substância controlada, visto que uma perda mínima do mesmo é permitida nesses casos. O uso do método da quantidade mínima pesável também é preferível quando o fármaco apresenta um custo elevado.
3. O emprego desse método é ilustrado com vários exemplos. O Exemplo 10.1, Experimento 1, começa com as etapas básicas necessárias. O Experimento 1 é então analisado e o método é refinado. O Exemplo 10.2, Experimento 2, demonstra os resultados dessas modificações. Uma análise final é então dada para demonstrar as possibilidades adicionais. O objetivo de apresentar o método dessa forma consiste em demonstrar um modelo dos possíveis processos de raciocínio que podem ser usados para o desenvolvimento de métodos de resolução de problemas que envolvem cálculos farmacêuticos.

Exemplo 10.1

Fármaco/quantidade desejada: codeína 20 mg

1. Experimento 1 – Etapas básicas:
 - a. Pese a QMP de codeína: 120 mg.
 - b. Pese uma quantidade arbitrária de lactose \geq QMP: 300 mg.
 - c. Misture e triture os dois pós em um gral com auxílio do pistilo.
 - d. Calcule a quantidade total da diluição: 120 mg + 300 mg = 420 mg.
 - e. Calcule a massa em miligramas da diluição que contém a quantidade desejada (20 mg) de codeína. Por proporção:

$$\frac{120 \text{ mg de codeína}}{420 \text{ mg de diluição}} = \frac{20 \text{ mg de codeína}}{x \text{ mg de diluição}}; \quad x = 70 \text{ mg de diluição}$$

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{420 \text{ mg de diluição}}{120 \text{ mg de codeína}} \right) \left(\frac{20 \text{ mg de codeína}}{1} \right) = 70 \text{ mg de diluição}$$

- f. Pese a quantidade calculada da diluição, 70 mg, a fim de obter 20 mg de codeína.
2. Análise do Experimento 1:

A análise desses cálculos revela que uma avaliação é necessária na seleção da quantidade de diluente que será adicionada ao fármaco. Nesse caso, a quantidade requerida da alíquota foi 70 mg, a qual está abaixo da QMP. As recomendações gerais a serem seguidas para a seleção da quantidade de diluente são:

 - a. Escolha uma quantidade de diluente que fornecerá alíquotas de massa igual ou superior à QMP. Nesse caso, é óbvio que 300 mg de lactose não são suficientes quando a quantidade de fármaco desejada é 20 mg. Os 70 mg da diluição, que é a quantidade necessária para obter 20 mg de codeína, encontra-se abaixo da quantidade mínima pesável de 120 mg da balança, não podendo ser pesada com o nível de exatidão desejado.

- b. Quando possível, selecione quantidades de diluente que facilitem os cálculos matemáticos. É sempre melhor empregar números inteiros ou quantidades que são reduzidas a números inteiros, pois é mais fácil para identificar erros. Nesse caso, se a quantidade escolhida de diluente for um múltiplo de 120 mg (a quantidade de codeína pesada), a relação “mg de codeína/mg de diluição” será um número inteiro que pode ser facilmente multiplicado por “mg de codeína” para dar “mg de diluição”. O exemplo a seguir ilustra esse princípio.

Exemplo 10.2

Experimento 2 – Etapas revisadas:

1. Este exemplo é uma repetição do problema anterior, mas é usada uma quantidade “conveniente” de diluente para fornecer uma alíquota \geq QMP.
 - a. Pese a QMP de codeína: 120 mg.
 - b. Pese uma quantidade conveniente de lactose (ou seja, um valor múltiplo de 120 mg) que forneça uma alíquota \geq 120 mg, QMP: 600 mg é selecionado.
 - c. Adicione a lactose à codeína usando o método da diluição geométrica e misture e triture os dois pós empregando o gral e o pistilo.
 - d. Calcule a massa da diluição: 120 mg + 600 mg = 720 mg.
 - e. Calcule a quantidade de diluição em miligramas que contém a quantidade desejada de 20 mg de codeína.

Por proporção:

$$\frac{120 \text{ mg de codeína}}{720 \text{ mg de diluição}} = \frac{20 \text{ mg de codeína}}{x \text{ mg de diluição}}; \quad x = 120 \text{ mg de diluição}$$

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{720 \text{ mg de diluição}}{120 \text{ mg de codeína}} \right) \left(\frac{20 \text{ mg de codeína}}{x \text{ mg de diluição}} \right) = 120 \text{ mg de diluição}$$

- f. Pese a quantidade calculada da diluição para obter 20 mg de codeína.
2. Análise do Experimento 2:
 - a. Como pode ser observado, 720 é um número múltiplo de 120 ($6 \times 120 = 720$), logo a relação 120/720 é reduzida a 1/6 e o cálculo matemático consiste simplesmente em multiplicar 20 mg de codeína por 6 para obter 120 mg de diluição.

$$\frac{1}{6} \frac{120 \text{ mg de codeína}}{720 \text{ mg de diluição}} = \frac{20 \text{ mg de codeína}}{x \text{ mg de diluição}}; \quad x = 120 \text{ mg de diluição}$$

Embora a maioria de nós use calculadora para realizar operações matemáticas, é importante verificar a resposta para ver se parece razoável. Esse tipo de inspeção é facilitado se os valores empregados forem números inteiros.

- b. Empregando-se esse método, é possível questionar: Qual é a melhor maneira de escolher a quantidade de diluente que produza uma quantidade de diluição que seja, no mínimo, igual à QMP, mas que não seja uma quantidade tão grande que leve à perda de ingredientes ou à obtenção de alíquotas volumosas? Existem várias maneiras na qual isso pode ser realizado.
- (1) Escolha uma quantidade razoável, faça os cálculos e, se a quantidade da diluição calculada for muito pequena ou muito grande, escolha outra quantidade. Mesmo sendo simples, esse procedimento é trabalhoso.
 - (2) Na seleção das quantidades, observe que a quantidade de diluente necessária não é completamente arbitrária. A análise dos cálculos mostrados aqui realizados revela que quanto menor for a quantidade de fármaco (20 mg nesse caso) maior será a quantidade de diluente necessária para a obtenção de uma alíquota que possa ser pesada.
 - (3) A posterior verificação das equações no Experimento 2 revela que, ao invés de escolher a quantidade de diluente e determinar a quantidade de alíquota, você também pode usar a equação para escolher a quantidade de alíquota e calcular a quantidade da diluição. Por exemplo, se você quiser 120 mg para alíquota, monte a equação conforme mostrado aqui:

$$\frac{120 \text{ mg de codeína}}{x \text{ mg de diluição}} = \frac{20 \text{ mg de codeína}}{120 \text{ mg de diluição}}; \quad x = 720 \text{ mg de diluição}$$

Tabela 10.1 Determinação das quantidades de alíquotas sólido-sólidas

Quantidade de fármaco requerida (A)	Quantidade de fármaco pesada (B)	Quantidade de diluente (lactose) (C)	Quantidade da diluição (D)	Fator de diluição (D) ÷ (B) (E)
60-120 mg	120 mg	120 mg	240 mg	2
30-59 mg	120 mg	360 mg	480 mg	4
12-29 mg	120 mg	1.080 mg	1.200 mg	10
3-11 mg	120 mg	4.680 mg	4.800 mg	40
1,2-2,9 mg	120 mg	11.880 mg	12.000 mg	100

Você precisa lembrar que os 720 mg é a quantidade total da diluição (ou seja, fármaco mais diluente). Para determinar a quantidade de diluente, subtraia a quantidade de fármaco pesado desse total. Nesse caso,

$$720 \text{ mg de diluição} - 120 \text{ mg de fármaco} = 600 \text{ mg de diluente}$$

- (4) Para farmacêuticos que gostam de fórmulas, o exemplo a seguir pode ser útil:

$$\frac{\text{Quantidade de fármaco desejada}}{\text{Quantidade de fármaco pesada}} = \frac{\text{Quantidade de diluição pesada}}{\text{Quantidade total da diluição}}$$

Para utilizar esta fórmula, preencha as quantidades de fármaco desejada e pesada, e de diluição pesada. Então, resolva a equação para obter a quantidade total da diluição. No exemplo anterior:

$$\frac{20 \text{ mg}}{120 \text{ mg}} = \frac{120 \text{ mg}}{x}; x = 720 \text{ mg}$$

Como no exemplo anterior, lembre-se que 720 mg é a quantidade total da diluição (ou seja, fármaco mais diluente). Para determinar a quantidade de diluente, subtraia a quantidade de fármaco pesada desse total para obter a quantidade de diluente. Embora fórmulas possam simplificar a resolução de cálculos farmacêuticos, o problema do uso das mesmas é que você precisa se lembrar delas – a menos que, obviamente, isso seja intuitivo para você.

- (5) Você pode realizar cálculos de alíquotas para várias quantidades de fármaco e construir uma tabela de valores semelhante àquela demonstrada na Tabela 10.1. O emprego de uma tabela como essa é fácil.

- Determine a quantidade de fármaco necessária: 20 mg
- Pese 120 mg de fármaco. (Note que na coluna (B) da Tabela 10.1 a quantidade é sempre a mesma. Essa tabela foi construída para uma balança granatária da Classe III e 120 mg foi escolhida como a quantidade a ser pesada por corresponder à QMP dessa balança; uma tabela similar usando 20 mg para uma balança eletrônica também pode ser construída.)
- Determine a faixa de quantidade de fármaco necessária na coluna (A), 12-29 mg, e verifique a quantidade de lactose ou de outro diluente na coluna (C) (1.080 mg). A massa da mistura de fármaco e diluente é demonstrada na coluna (D), 1.200 mg.
- Calcule a quantidade de diluição a ser pesada que conterá a quantidade de fármaco desejada.

$$\frac{120 \text{ mg de codeína}}{1.200 \text{ mg de diluição}} = \frac{20 \text{ mg de codeína}}{x \text{ mg de diluição}}; x = 200 \text{ mg de diluição}$$

- Alternativamente, você pode verificar o fator de diluição apropriado dado na coluna (E), que neste caso é 10, e multiplicar esse fator pela quantidade de fármaco necessária para obter a quantidade da alíquota a ser pesada.

$$10 \times 20 \text{ mg} = 200 \text{ mg}$$

Ao usar essa abordagem, é melhor verificar os valores obtidos por meio da realização do cálculo completo usando os números escolhidos, conforme apresentado na parte (d).



B. Método de alíquotas 2: método do fator de diluição

- Este método é útil quando existe uma maior flexibilidade na quantidade de fármaco que pode ser pesada; por exemplo, você não necessita usar a QMP.

2. Esse método consiste das seguintes etapas:
 - a. A quantidade de fármaco a ser pesada é determinada pela multiplicação da quantidade de fármaco necessária por um fator estabelecido de modo adequado, chamado *fator de diluição*.
 - b. Uma quantidade arbitrária de diluente é pesada e adicionada.
 - c. A quantidade de diluição necessária é determinada pela multiplicação da massa da diluição pelo inverso do fator de diluição. Fatores de diluição são geralmente números inteiros.

Exemplo 10.3**Fármaco/quantidade desejada: codeína 20 mg**

1. Etapas básicas
 - a. Selecione um fator de diluição múltiplo que resultará em uma quantidade \geq QMP. Pese essa quantidade. Neste caso, o fator de diluição pode ser ≥ 6 , pois $6 \times 20 \text{ mg} = 120 \text{ mg}$.
 - b. Pese uma quantidade apropriada de lactose que fornecerá uma alíquota \geq QMP: 600 mg é selecionado.
 - c. Misture e triture os dois pós em gral com auxílio do pistilo.
 - d. Calcule a massa total da diluição: $120 \text{ mg} + 600 \text{ mg} = 720 \text{ mg}$.
 - e. Calcule a quantidade da diluição que contém 20 mg de codeína, multiplicando a massa total da diluição pelo inverso do fator de diluição, neste caso, $1/6 \times 720 \text{ mg} = 120 \text{ mg}$.
2. Análise:
 - a. Novamente, existe o problema de selecionar uma quantidade apropriada de diluente. Felizmente, no exemplo anterior, 600 mg foram suficientes para obtenção de uma alíquota \geq QMP.
 - b. Neste método, uma vez que a quantidade da alíquota é determinada por meio da multiplicação da massa total da diluição pelo inverso do fator de diluição, o modo mais fácil para determinar a quantidade mínima da diluição é aplicar a seguinte equação:

$$\left(\frac{1}{\text{fator de diluição}} \right) x = 120 \text{ mg (ou massa desejada da alíquota)}$$

Em que x é a quantidade total da diluição.

Nesse exemplo:

$$\left(\frac{1}{6} \right) x = 120 \text{ mg}; x = 720 \text{ mg}$$

- c. Como já foi mencionado, os fatores de diluição escolhidos são geralmente números inteiros. Isso significa que a única vez que a quantidade de fármaco pesada pode ser calculada para ser uma quantidade específica, tal como 120 mg, é quando a massa de fármaco necessária é um fator dessa quantidade.
- d. O método do fator de diluição torna-se complicado quando a pesagem é limitada a uma certa quantidade de fármaco, por exemplo, a QMP. Nesse caso, o fator de diluição deve ser calculado da seguinte maneira:

$$\text{fator de diluição} \times \text{quantidade de fármaco necessária} = 120 \text{ mg}$$

$$\text{fator de diluição} = \frac{120 \text{ mg}}{\text{quantidade de fármaco necessária}}$$

Para o exemplo dado, o fator de diluição calculado é seis para a quantidade de fármaco necessária de 20 mg e QMP de 120 mg:

$$\frac{120 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} = 6$$

Se a quantidade de fármaco necessária fosse 14 mg, o fator de diluição seria:

$$\frac{120 \text{ mg}}{14 \text{ mg}} = 8,57$$

O valor 8,57 é um valor arredondado, portanto, as subseqüentes quantidades calculadas não são exatas.

- e. Uma vez que o fator múltiplo é determinado, a quantidade de diluição pode ser calculada como foi dado em b:

$$\left(\frac{1}{8,57}\right)x = 120 \text{ mg}; x = 1.028 \text{ mg}$$

Neste exemplo, 120 mg de fármaco e 908 mg de lactose são pesados (908 mg lactose + 120 mg de fármaco = 1.028 mg de diluição). Esses são misturados e triturados, e 120 mg da diluição resultante são pesados para fornecer 14 mg de fármaco. Esse cálculo sempre deve ser verificado. Por proporção:

$$\frac{120 \text{ mg de codeína}}{1.028 \text{ mg de diluição}} = \frac{14 \text{ mg de codeína}}{x \text{ mg de diluição}} \approx x = 119,9 \text{ mg} \approx 120 \text{ mg de diluição}$$

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{1.028 \text{ mg de diluição}}{120 \text{ mg de codeína}}\right) = \left(\frac{14 \text{ mg de codeína}}{x}\right) = 119,9 \text{ mg} \approx 120 \text{ mg de diluição}$$

- f. Quando as circunstâncias requerem que o fator de diluição seja calculado e o resultado não é um número inteiro, esse método torna-se inconveniente. Isso frequentemente ocorre nos casos em que a massa de fármaco a ser pesada é limitada a uma quantidade específica, como a QMP, quando uma alíquota deve ser obtida para uma substância controlada.

III. DILUIÇÕES SÓLIDO-SÓLIDAS EM SÉRIE

- A. Observe na Tabela 10.1 que a quantidade mínima demonstrada na coluna referente à “quantidade de fármaco necessária” é de 1,2 mg. Por via de regra, quando a quantidade de fármaco a ser pesada requer uma diluição em uma proporção maior que 100 para 1, essa diluição não é realizada em uma única etapa; a obtenção de misturas homogêneas nesses casos seria difícil. Além disso, a quantidade de diluente necessária seria inaceitavelmente grande. Quando uma massa muito pequena de fármaco é requerida (p. ex., < 1 mg), diluições em série são geralmente realizadas. Quando possível, deve-se evitar tal método, pois os cálculos matemáticos são mais difíceis e facilmente confundidos.
- B. **Avalie a necessidade de uma diluição em série**

Exemplo 10.4

Fármaco/quantidade desejada: bromidrato de hioscina 0,35 mg

- Observe na Tabela 10.1 que 0,35 mg de fármaco requer uma diluição maior que 100 para 1 (> 12.000 mg da diluição para 120 mg de fármaco).
- Retorne ao Exemplo 10.2, análise do Experimento 2. Repare que existem dois métodos que podem ser usados para calcular a quantidade de diluição necessária para a obtenção de uma única alíquota para medir 0,35 mg de fármaco.
 - Um cálculo semelhante ao descrito no item b.(3) poderia ser usado:

$$\frac{120 \text{ mg de hioscina}}{x \text{ mg de diluição}} = \frac{0,35 \text{ mg de hioscina}}{120 \text{ mg de diluição}}; x = 41.143 \text{ mg}$$

- A equação dada no item b.(4) também poderia ser usada:

$$\frac{\text{quantidade de fármaco desejada}}{\text{quantidade de fármaco pesada}} = \frac{\text{quantidade de diluição pesada}}{\text{quantidade total de diluição}}$$

$$\frac{0,35 \text{ mg}}{120 \text{ mg}} = \frac{120 \text{ mg}}{x}; x = 41.143 \text{ mg de diluição}$$

A quantidade de diluição necessária é 41.143 mg (120 mg de hioscina mais 41.023 mg de lactose). Isso representa uma proporção de 41.023 para 120, ou 342:1.

C. Realize uma diluição em série

Exemplo 10.5

Fármaco/ quantidade desejada: bromidrato de hioscina 0,35 mg

- Etapas básicas:
 - Calcule a quantidade mínima pesável (QMP) de hioscina: 120 mg.

- b. Pese uma quantidade arbitrária de lactose que seja \geq QMP. Neste caso, como a quantidade de fármaco é pequena, escolha uma quantidade maior de lactose: 3.000 mg é selecionado.
- c. Misture e triture os dois pós em um gral. Lembre-se de empregar o método da diluição geométrica.
- d. Calcule a massa total da diluição: $120 \text{ mg} + 3.000 \text{ mg} = 3.120 \text{ mg}$ da Diluição A.
- e. Pese a QMP, 120 mg, da Diluição A.
- f. Calcule a massa de hioscina em miligramas que estará contida em 120 mg da Diluição A.

Por proporção:

$$\frac{120 \text{ mg de hioscina}}{3.120 \text{ mg da diluição A}} = \frac{x \text{ mg de hioscina}}{120 \text{ mg da diluição A}}; x = 4,6 \text{ mg de hioscina}$$

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{120 \text{ mg de hioscina}}{3.120 \text{ mg da diluição A}} \right) \left(\frac{120 \text{ mg da diluição A}}{1} \right) = 4,6 \text{ mg de hioscina}$$

- g. Pese uma segunda quantidade de lactose que seja \geq à QMP. Novamente, como precisamos de uma quantidade muito pequena de fármaco, escolha uma quantidade moderada de lactose: 3.000 mg é selecionado.
- h. Misture e triture em um gral 120 mg da Diluição A com 3.000 g de lactose.
- i. Calcule a massa total dessa segunda diluição: $120 \text{ mg} + 3.000 \text{ mg} = 3.120 \text{ mg}$ da Diluição B.
- j. Calcule a quantidade da Diluição B em miligramas que contém 0,35 mg de hioscina. (Lembre-se de que, embora você tenha pesado 120 mg da Diluição A, ela contém apenas 4,6 mg de hioscina.)

Por proporção:

$$\frac{4,6 \text{ mg de hioscina}}{3.120 \text{ mg da Diluição B}} = \frac{0,35 \text{ mg de hioscina}}{x \text{ mg da Diluição B}}; x = 237 \text{ mg da Diluição B}$$

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{3.120 \text{ mg da Diluição B}}{4,6 \text{ mg de hioscina}} \right) \left(\frac{0,35 \text{ mg de hioscina}}{1} \right) = 237 \text{ mg da Diluição B}$$

- k. Pese essa quantidade calculada da Diluição B para obter 0,35 mg de hioscina.

2. Análise:

- a. Se a quantidade da Diluição B calculada for inferior à QMP, quantidades maiores de lactose devem ser empregadas na preparação da diluição ou uma terceira diluição deve ser realizada.
- b. Se você faz cálculos desse tipo com frequência, você pode fazer uma análise semelhante àquela realizada para diluições simples, ou você pode montar uma tabela similar à Tabela 10.1.

IV.

ALÍQUOTAS SÓLIDO-LÍQUIDAS

- A. Quando a quantidade de fármaco na formulação é menor que a QMP e esse fármaco será incorporado em uma preparação líquida, como soluções, suspensões ou emulsões, geralmente é preferível o emprego de uma alíquota sólido-líquida. Esse procedimento só pode ser adotado se o fármaco ou a substância química for solúvel em um solvente aceito para a administração farmacêutica (como a água ou etanol) que seja compatível com a preparação. O emprego de alíquotas sólido-líquidas é preferível pelos seguintes motivos: (i) são mais fáceis de preparar (a dissolução de um fármaco em um solvente consome menos tempo do que a mistura e trituração de sólidos) e (ii) a completa homogeneidade da diluição é alcançada nas soluções, não havendo dúvida quanto à uniformidade da mistura, na qual é um possível problema do emprego de alíquotas sólido-sólidas.

B. Método de alíquotas 1: método da QMP

Este é o método baseia-se na medida da QMP do fármaco, na adição do diluente, e no cálculo da quantidade de diluição que contém a quantidade desejada do fármaco.

Exemplo 10.6

Fármaco/quantidade desejada: cloridrato de hidromorfona 8 mg

1. Etapas básicas:

- a. Pese a quantidade de cloridrato de hidromorfona correspondente à QMP: 120 mg.

- b. Verifique a solubilidade do cloridrato de hidromorfona no solvente escolhido, a água: 1 g/3 mL.
- c. Dissolva o fármaco em um volume suficiente de água: 12 mL.
- d. Calcule a concentração de fármaco na solução:

$$120 \text{ mg}/12 \text{ mL} = 10 \text{ mg/mL}$$

- e. Calcule o volume de diluição em mililitros que contém a quantidade desejada de hidromorfona. Por proporção:

$$\frac{10 \text{ mg de hidromorfona}}{1 \text{ mL de solução}} = \frac{8 \text{ mg de hidromorfona}}{x \text{ mL de solução}}; x = 0,8 \text{ mL de solução}$$

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{1 \text{ mL de solução}}{10 \text{ mg de hidromorfona}} \right) \left(\frac{8 \text{ mg de hidromorfona}}{1} \right) = 0,8 \text{ mL de solução}$$

- f. Meça a quantidade calculada da solução para obter os 8 mg de hidromorfona desejados.

2. Análise:

- a. Para 120 mg de fármaco, as quantidades de diluente de 12 mL e 120 mL são convenientes, visto que fornecem concentrações de 10 mg/mL (120 mg/12 mL) e 1 mg/mL (120 mg/120 mL), respectivamente. A utilização de concentrações como estas facilita os cálculos matemáticos.
- b. A quantidade de solvente empregado depende da solubilidade do fármaco, na quantidade de líquido que pode ser usado na preparação e da quantidade mínima mensurável (QMM) do dispositivo de medida disponível.
- c. No exemplo anterior, o volume a ser medido é 0,8 mL. Essa quantidade pode ser medida com exatidão com auxílio de uma seringa de 1 ou 3 mL. Se seringas e micropipetas não fossem acessíveis e se a menor proveta disponível apresentasse uma capacidade de 10 mL, uma diluição diferente precisaria ser realizada. Nesse caso, uma vez que a QMM corresponde a 20% da capacidade da vidraria, o volume mínimo medido na proveta seria 2 mL. O fármaco poderia então ser dissolvido em 120 mL de água, produzindo uma solução a 1 mg/mL. O volume necessário para obter 8 mg seria 8 mL. Diluições intermediárias poderiam ser empregadas, caso fosse necessário.

C. Método de alíquotas 2: método do fator de diluição

Este método é baseado no uso de um fator de diluição, adição de solvente, e então, uso do inverso do fator de diluição para obter a quantidade desejada de fármaco.



Exemplo 10.7

Fármaco/quantidade desejada: cloridrato de hidromorfona 8 mg

1. Etapas básicas:

- a. Selecione um fator de diluição que produza uma quantidade \geq QMP e pese essa quantidade:

$$15 \times 8 \text{ mg} = 120 \text{ mg}$$

- b. Verifique a solubilidade do cloridrato de hidromorfona no solvente escolhido, a água: 1 g/3 mL.
- c. Dissolva a hidromorfona em um volume conveniente de água: 15 mL.
- d. Calcule o volume da alíquota da diluição que contenha 8 mg de hidromorfona, multiplicando o volume da solução pelo inverso do fator de diluição, 1/15, nesse caso: $1/15 \times 15 \text{ mL} = 1 \text{ mL}$.
- e. Meça esse volume de solução para obter 8 mg de hidromorfona.

2. Análise:

- a. Novamente, a quantidade de solvente escolhida depende da solubilidade do fármaco, da quantidade de líquido que pode ser adicionado à formulação e da QMM do dispositivo de medida disponível.
- b. Neste exemplo, o fator de diluição não pode ser escolhido ao acaso. Ele deve ser 15, pois $15 \times 8 \text{ mg} = 120 \text{ mg}$. A hidromorfona é uma substância controlada que não pode ser descartada. Como ilustrado na seção sobre alíquotas sólido-sólidas, o fator de diluição pode ser calculado empregando-se a seguinte equação:

$$\text{Fator de diluição} = \frac{120 \text{ mg}}{\text{quantidade de fármaco requerida}}$$

Como foi ilustrado na discussão sobre alíquotas sólido-sólidas, tal método não é apropriado quando uma massa específica de fármaco precisa ser pesada, tal como 120 mg, e a quantidade de fármaco requerida não é um fator de diluição dessa massa. Para o nosso exemplo, oito é um número múltiplo de 120; logo, o número inteiro 15 é obtido para o fator de diluição. Se a quantidade de fármaco requerida fosse 9 mg, o fator de diluição seria 13,33, menos apropriado.

- c. Na escolha na quantidade de solução que deve ser preparada, 15 mL pareceu ser um volume adequado. Qualquer volume que seja um múltiplo (pode ser um número inteiro ou decimal) do fator de diluição é uma quantidade conveniente. Isso porque o volume da alíquota é determinado por meio da multiplicação do volume da solução pelo inverso do fator de diluição. Qualquer volume que seja um múltiplo do fator de diluição, fornece um volume de alíquota que não é arredondado.
- d. No exemplo anterior, o volume de solução a ser medido é de 1 mL. Essa quantidade pode ser medida com exatidão com uma seringa de 1 ou 3 mL. Se seringas e micropipetas não fossem acessíveis e se a menor proveta disponível apresentasse uma capacidade de 10 mL, uma diluição diferente precisaria ser realizada. Como indicado anteriormente, 2 mL é a QMM para uma proveta de 10 mL. Nesse caso, o fármaco poderia ser dissolvido em 30 mL de água. Uma alíquota correspondente a 1/15 da solução ou 2 mL seria necessária para obter os 8 mg de fármaco. Diluições intermediárias poderiam ser empregadas, caso fosse necessário.

V. ALÍQUOTAS LÍQUIDO-LÍQUIDAS E DILUIÇÕES EM SÉRIE

- A. O emprego de alíquotas líquido-líquidas pode ser requerido em duas diferentes situações: para a medida de um líquido puro ou de uma solução concentrada do fármaco. O uso de alíquotas de líquidos puros é relativamente raro, pois poucos fármacos apresentam-se no estado líquido. A medida de alíquotas de soluções concentradas é mais comum. Exemplos de ambos os casos são descritos a seguir.
- B. Líquidos puros
 - 1. Determine a necessidade de obter uma alíquota. Faça uma medida volumétrica direta, se um dispositivo de medida apropriado for disponível.

Exemplo 10.8

Fármaco/quantidade desejada: ácido acético glacial 0,2 mL

Se uma seringa de 1 mL ou uma micropipeta for disponível, meça 0,2 mL diretamente. Se a menor vidraria de medida disponível for uma proveta de 10 mL, o uso do método de alíquotas é necessário.

2. Método de alíquotas 1: método da QMM

Se um dispositivo de medida adequado não for disponível, você pode usar o método de alíquotas que se baseia na QMM para seu menor dispositivo de medida.

Exemplo 10.9

Fármaco/quantidade desejada: ácido acético glacial 0,2 mL

1. Etapas básicas:

- a. O menor dispositivo volumétrico disponível é uma proveta graduada de 10 mL.
- b. Meça a QMM (20% da capacidade da proveta graduada) em uma proveta graduada de 10 mL: 2 mL.
- c. Transfira todo líquido para uma proveta graduada de tamanho adequado: uma proveta de 25 mL é selecionada.
- d. Complete com água até um volume conveniente: 20 mL.

Nota: Neste caso, pelo fato do ácido acético ser um ácido concentrado, o procedimento normal consistiria em adicionar o ácido à água, então você colocaria um pouco de água na proveta graduada de 25 mL, transferiria o ácido para a proveta e então completaria até o volume final com água e misturaria bem.

- e. Calcule o volume da solução necessária para fornecer 0,2 mL de ácido acético glacial:
Por proporção:

$$\frac{2 \text{ mL ácido acético glacial}}{20 \text{ mL solução}} = \frac{0,2 \text{ mL ácido acético glacial}}{x \text{ mL solução}}; \quad x = 2 \text{ mL solução}$$

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{20 \text{ mL solução}}{2 \text{ mL ácido acético glacial}} \right) \left(0,2 \text{ mL ácido acético glacial} \right) = 2 \text{ mL solução}$$

- f. Meça essa quantidade calculada da solução para obter o volume de 0,2 mL de ácido acético glacial desejado.

3. Método de Aliquotas 2: método do fator de diluição

Exemplo 10.10

Fármaco/quantidade desejada: ácido acético glacial 0,2 mL

1. Etapas básicas:

- O menor dispositivo volumétrico disponível é uma proveta graduada de 10 mL, que tem uma QMM de 2 mL.
- Selecione um fator de diluição que forneça um valor \geq QMM e meça essa quantidade:

$$10 \times 0,2 \text{ mL} = 2 \text{ mL}$$

- Transfira todo o líquido para uma proveta graduada de tamanho adequado: uma proveta de 25 mL é selecionada.
- Complete com água até uma quantidade conveniente: 20 mL.

Nota: Novamente nesse caso, como o ácido acético glacial é um ácido concentrado para o qual o procedimento normal consiste em adicioná-lo na água, você primeiro colocaria um pouco de água na proveta de 25 mL, transferiria o ácido acético glacial para a proveta e após, completaria o volume final com água e misturaria bem.

- Calcule o volume da diluição que contém 0,2 mL de ácido acético glacial, multiplicando o volume da solução pelo inverso do fator de diluição, 1/10, nesse caso:

$$1/10 \times 20 \text{ mL} = 2 \text{ mL}$$

- Meça o volume dessa solução para obter o volume de 0,2 mL de ácido acético glacial desejado.

C. Soluções concentradas

- Determine a quantidade de fármaco necessária para a preparação final.
- Determine se o volume necessário da solução concentrada para obter a quantidade desejada de fármaco pode ser medido diretamente. Faça uma medida volumétrica direta, se um dispositivo de medida adequado for disponível.
- Para soluções concentradas, se um dispositivo de medida adequado para fazer uma medida direta não estiver disponível, é mais fácil usar o método de alíquotas que é baseado na QMM.



Exemplo 10.11

Fármaco/quantidade desejada: cloreto de benzalcônio 1,5 mg

O cloreto de benzalcônio (CLB) é frequentemente usado como conservante em preparações líquidas na concentração de 0,01%. Encontra-se disponível comercialmente como uma solução concentrada a 17% (m/V) em água. Neste exemplo, 15 mL de uma solução oftálmica é prescrita, e o emprego de CLB 0,01% (m/V) como conservante é desejado.

- Calcule a quantidade de CLB necessária para a preparação prescrita.

$$\frac{0,01 \text{ g CLB}}{100 \text{ mL}} = \frac{x \text{ g CLB}}{15 \text{ mL}} ; x = 0,0015 \text{ g} = 1,5 \text{ mg de CLB}$$

- Determine se o volume necessário da solução concentrada para obter quantidade de fármaco desejada pode ser medido diretamente.

Por proporção:

$$\frac{17 \text{ g de CLB}}{100 \text{ mL de solução}} = \frac{0,0015 \text{ g de CLB}}{x \text{ mL de solução}} ; x = 0,0088 \text{ mL de solução}$$

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{100 \text{ mL solução}}{17 \text{ g de CLB}} \right) \left(\frac{0,0015 \text{ g de CLB}}{1} \right) = 0,0088 \text{ mL de solução}$$

O volume 0,0088 mL é muito pequeno para ser medido mesmo com uma seringa. Um método de medida de alíquotas deve ser então empregado.

3. Método de Alíquotas QMM

a. Meça a QMM em uma seringa de 1 mL: 0,2 mL.

b. Calcule a quantidade de CLB em 0,2 mL:

Por proporção:

$$\frac{17 \text{ g de CLB}}{100 \text{ mL de solução}} = \frac{x \text{ g de CLB}}{0,2 \text{ mL de solução}}; x = 0,034 \text{ g} = 34 \text{ mg de CLB}$$

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{17 \text{ g de CLB}}{100 \text{ mL de solução}} \right) \left(\frac{0,2 \text{ mL de solução}}{1} \right) = 0,034 \text{ g} = 34 \text{ mg de CLB}$$

c. A partir da quantidade calculada aqui, determine um volume conveniente para a diluição: 34 mL é selecionado.

d. Transfira 0,2 mL da solução concentrada de cloreto de benzalcônio para uma proveta graduada (p. ex., 50 mL) e complete com água até o volume determinado: 34 mL. Misture bem.

e. Calcule a concentração do fármaco na solução:

$$34 \text{ mg}/34 \text{ mL} = 1 \text{ mg/mL}$$

f. Calcule o volume necessário da solução para fornecer 1,5 mg de CLB:

Por proporção:

$$\frac{1 \text{ mg de CLB}}{1 \text{ mL solução}} = \frac{1,5 \text{ mg de CLB}}{x \text{ mL solução}}; x = 1,5 \text{ mL de solução}$$

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{1 \text{ mL de solução}}{1 \text{ mg de CLB}} \right) \left(\frac{1,5 \text{ mg de CLB}}{1} \right) = 1,5 \text{ mL de solução}$$

g. Meça a quantidade calculada da solução para obter a quantidade desejada de 1,5 mg de CLB.

4. Análise:

a. Os cálculos matemáticos tornam-se fáceis quando o volume da alíquota é escolhido de forma a dar uma concentração conveniente de fármaco. Isso pode ser feito calculando-se a quantidade de fármaco ou substância química presente em um volume mensurável da solução concentrada e igualando-se o volume da solução diluída a essa quantidade. Nesse caso, o volume de 0,2 mL da solução concentrada fornece 34 mg de CLB. Portanto, o volume de 34 mL foi escolhido para a solução para fornecer uma concentração de 1 mg/mL. Números como esses facilitam para você a verificação da resposta, assegurando que ela é coerente.

b. Novamente, neste caso, a quantidade de diluente escolhida depende da quantidade de líquido que pode ser adicionado à preparação final e do dispositivo de medida disponível.

Exemplo 10.12

Um dos usos mais comuns de alíquotas líquido-líquidas é a preparação de soluções diluídas de alguns antibióticos e outros fármacos para os testes cutâneos e procedimentos de dessensibilização. O apêndice do *Drug Information Handbook* contém uma série destes protocolos. Um exemplo típico para o teste cutâneo de uma preparação de penicilina é fornecido aqui.

Você precisa preparar um frasco contendo 20 testes cutâneos de penicilina G, cada uma com concentração de 10 unidades/0,1 mL. Você tem disponível um frasco de penicilina G reconstituído contendo 100.000 unidades/mL e uma ampola água estéril para injeção. Prepare o frasco contendo os testes cutâneos solicitados.

1. Calcule as quantidades necessárias para a preparação desejada.
 - a. Calcule o número necessário de unidades de penicilina G (Pen G) para o frasco de doses múltiplas.

$$\frac{10 \text{ unidades}}{1 \text{ teste}} = \frac{x \text{ unidades}}{20 \text{ testes}}; x = 200 \text{ unidades}$$

- b. Calcule o volume final da solução desejada de fármaco para os testes cutâneos.

$$\frac{0,1 \text{ mL}}{1 \text{ teste}} = \frac{x \text{ mL}}{20 \text{ testes}}; x = 2 \text{ mL}$$

2. Determine se a quantidade desejada da solução de fármaco pode ser medida diretamente. Faça os cálculos para determinar o volume necessário da solução reconstituída para fornecer 200 unidades de Pen G.

$$\frac{100.000 \text{ unidades Pen G}}{\text{mL de solução reconstituída}} = \frac{200 \text{ unidades Pen G}}{x \text{ mL de solução reconstituída}}; x = 0,002 \text{ mL}$$

Este é um volume muito pequeno para medir com seringas disponíveis.

3. Método de Aliquota QMM
 - a. A partir do frasco de Pen G reconstituída, retire a QMM com uma seringa de 1 mL: 0,2 mL.
 - b. Calcule o número de unidades de Pen G contidas neste volume.

$$\frac{100.000 \text{ unidades Pen G}}{1 \text{ mL}} = \frac{x \text{ unidades Pen G}}{0,2 \text{ mL}}; x = 20.000 \text{ unidades Pen G}$$

- c. Injete este volume em um frasco estéril vazio de 20 mL.
 - d. Adicione ao frasco um volume de água estéril para injeção que forneça um volume conveniente (ou seja, um volume que não exceda a capacidade do frasco e que forneça uma concentração de Pen G que seja conveniente para o cálculo): 19,8 mL de água estéril para injeção é adicionada para dar o volume total de 20 mL.

$$20.000 \text{ unidades de Pen G} / 20 \text{ mL} = 1.000 \text{ unidades de Pen G/mL}$$

- e. Calcule o volume desta solução que fornecerá as 200 unidades de Pen G desejadas.

$$\frac{1.000 \text{ unidades de Pen G}}{1 \text{ mL}} = \frac{200 \text{ unidades de Pen G}}{x \text{ mL}}; x = 0,2 \text{ mL}$$

Observe que com o volume selecionado, esse valor pode ser facilmente inspecionado.

- f. Retire esse volume (0,2 mL) e transfira para um novo frasco estéril vazio, em seguida, adicione 1,8 mL de água estéril para injeção. Isso fornece o frasco de doses múltiplas contendo 200 unidades/2 mL (ou seja, 20 testes cutâneos, cada um com uma concentração de 10 unidades/0,1mL).
4. Análise:
 - a. Se o volume calculado está abaixo da QMM, uma terceira diluição será necessária.
 - b. Muitas vezes, para diluições como essa, alguma manipulação matemática de quantidades e volumes é necessária. Como sempre, comece com a QMM ou uma quantidade próxima a essa e escolha os volumes de diluente que fornecem concentrações convenientes.
 - c. Finalmente, uma vez que os cálculos matemáticos podem ser complexos, chame um colega para verificar sua resposta.

Cálculos de Isotonicidade

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Princípios gerais

Método do abaixamento do ponto de congelamento

Método do equivalente em cloreto de sódio

Método USP/White-Vincent

Método L_{iso}

I.

PRINCÍPIOS GERAIS

- A.** Soluções farmacêuticas são algumas vezes aplicadas sobre membranas sensíveis como a ocular ou a nasal, ou podem ser injetadas em músculos, vasos sanguíneos, órgãos, tecidos ou lesões. Essas soluções devem ser ajustadas para ter aproximadamente a mesma pressão osmótica que os fluidos corporais, pois aquelas que têm a mesma pressão osmótica que o conteúdo celular não provocam o movimento dos fluidos para dentro ou para fora das células e, portanto, não causam danos aos tecidos ou desconforto quando colocados em contato com as células. Soluções que exercem a mesma pressão osmótica são chamadas isosmóticas; soluções que exercem a mesma pressão osmótica que a dos fluidos corporais são denominadas isotônicas, ou seja, de mesma tonicidade.
- B.** A pressão osmótica, como o abaixamento da pressão de vapor, o abaixamento do ponto de congelamento e a elevação do ponto de ebulição, é uma propriedade coligativa. As propriedades coligativas não dependem da massa ou da natureza do soluto presente na solução, mas apenas do **número de partículas do soluto** por um dado volume de solução. Por exemplo, um mol de dextrose (180 g), quando dissolvido em um litro de solução, exerce o mesmo efeito sobre a pressão osmótica que um mol por litro de sacarose (342 g). Ambas as substâncias são não eletrólitos e um mol de cada uma resulta em um número igual de partículas do soluto (número de Avogadro $- 6,02 \times 10^{23}$) quando dissolvidas em água. Em contraste, um mol de um eletrólito monovalente-monovalente, como o cloreto de sódio (58,5 g) produz o dobro do efeito na pressão osmótica quando dissolvido em um litro de água, porque cada molécula de cloreto de sódio resulta em duas partículas, um íon Na^+ e um íon Cl^- .
- C.** Para soluções farmacêuticas, embora estejamos interessados nas mudanças da pressão osmótica causadas pela presença de fármacos e substâncias químicas dissolvidas, normalmente medimos as alterações causadas por essas substâncias no ponto de congelamento. Isso porque a pressão osmótica é difícil de medir diretamente, enquanto o ponto de congelamento pode ser determinado com bastante facilidade. Tanto a pressão osmótica quanto o abaixamento do ponto de congelamento, são propriedades coligativas, assim o abaixamento do ponto de congelamento pode ser usado como medida da mudança na pressão osmótica causada pelo fármaco ou soluto dissolvido.

- D. A expressão fundamental que correlaciona o abaixamento do ponto de congelamento e concentração do soluto em solução é dada pela equação

$$\Delta T_f = K_f m$$

em que ΔT_f é o abaixamento do ponto de congelamento, K_f é a constante crioscópica molal e m a concentração molal do soluto em solução. Para a água, que possui o ponto de congelamento normal de 0°C em pressão atmosférica normal de 1 atm, K_f é igual a 1,86 e o ponto de congelamento ΔT_f para uma solução aquosa a 1 m , é $1,86^\circ\text{C}$.

- E. A equação anterior e a constante crioscópica molal são verdadeiras apenas para não eletrólitos em soluções diluídas. Embora o abaixamento do ponto de congelamento de uma solução 1 molal de um não eletrólito seja cerca de $1,86^\circ\text{C}$, eletrólitos produzem abaixamentos no ponto de congelamento maiores, a quantidade depende do número de íons produzidos por moléculas, do grau de dissociação e do grau de atração dos íons pelo solvente. Se um soluto monovalente-monovalente como o cloreto de sódio for dissociado completamente em água e se as moléculas se comportarem de forma ideal, uma solução aquosa 1 molal de cloreto de sódio terá um ponto de congelamento de $2 \times -1,86^\circ\text{C} = -3,72^\circ\text{C}$. Visto que as moléculas não apresentam um comportamento ideal em solução, o abaixamento do ponto de congelamento real é um pouco menor e o ponto de congelamento medido é cerca de $-3,35^\circ\text{C}$ (essa discrepância é uma medida experimental da extensão do comportamento não ideal). A equação de van't Hoff leva em conta esses fatores com a equação

$$\Delta T_f = i K_f m$$

em que i é o fator de van't Hoff, que é a razão do efeito coligativo produzido por uma dada concentração de eletrólitos dividido pelo efeito observado para a mesma concentração de um não eletrólito.

- F. Esta expressão foi posteriormente modificada para as soluções aquosas diluídas encontradas em concentrações isotônicas para fornecer a equação:

$$\Delta T_f = L_{ISO} c$$

em que c é a concentração molar (em vez de molal) do soluto em solução aquosa e L_{ISO} é o iK_f determinado experimentalmente, o abaixamento do ponto de congelamento molar em concentrações isotônicas de vários tipos de moléculas (p. ex., não eletrólitos, eletrólitos monovalente-monovalente, eletrólitos monovalente-bivalente). A Tabela 11.1 apresenta os valores médios de L_{ISO} para vários tipos iônicos (1). A equação anterior e os valores da Tabela 11.1 podem ser usados para estimar o abaixamento do ponto de congelamento produzido por solutos em soluções aquosas, para o qual não existem valores publicados.

- G. Concentrações conhecidas de vários fármacos e substâncias químicas foram dissolvidas em água e os pontos de congelamento das soluções foram medidos. Os valores foram publicados e a tabela do Apêndice D fornece valores para muitos fármacos comuns; tabelas mais completas podem ser encontradas no *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, e na seção de tabelas no final da 13ª edição do *Merck Index*. Para mais informações sobre o assunto, consulte livros sobre físico-química farmacêutica, tais como o *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* ou os capítulos aplicáveis do *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*.

II.

MÉTODO DO ABAIXAMENTO DO PONTO DE CONGELAMENTO

- A. Os cientistas mediram com exatidão os pontos de congelamento de dois fluidos corporais críticos, o sangue e a lágrima, e descobriram que os valores são aproximadamente o mesmo nos dois casos: $-0,52^\circ\text{C}$. Para um fármaco em solução ser considerado isotônico com esses fluidos, ele deve ter o mesmo ponto de congelamento.
- B. Como já foi dito, o ponto de congelamento de muitos fármacos em várias concentrações em água foram medidos e publicados em tabelas como as mostradas no Apêndice D, nas quais os valores na coluna descrita como $\Delta T_f^{1\%}$ representam o ponto de congelamento em graus Celsius de soluções a 1% de fármacos e de outras substâncias. Como o abaixamento desse ponto é aditivo, os farmacêuticos podem usar esses dados para calcular a quantidade de soluto a ser adicionada na preparação de soluções isotônicas (ou seja, soluções apresentando o mesmo ponto de congelamento do sangue ou da lágrima). Esse método de ajuste de tonicidade de soluções usando o ponto de congelamento é mostrado a seguir. Os valores dados nos exemplos foram retirados do Apêndice D.
- C. Etapas básicas do método do abaixamento do ponto de congelamento
1. Note ou determine a concentração percentual do fármaco na solução prescrita.
 2. Consulte no Apêndice D o abaixamento no ponto de congelamento causado por uma concentração de 1% do fármaco em solução.



Tabela 11.1 Valores médios de L_{IS0} por tipo iônico (1)

Tipo iônico	Valor de L_{IS0} médio	Exemplos
Não eletrólitos: substâncias que não se dissociam em soluções aquosas	1,9	Sacarose, dextrose, cânfora, glicerina
Eletrólitos fracos: substâncias que se dissociam muito pouco em solução	2,0	Ácidos fracos, como o bórico e o cítrico, aminas básicas, como a efedrina e a codeína
Eletrólitos bivalente-bivalente: substâncias que se dissociam em dois íons, sendo o ânion polivalente	2,0	Sulfato de magnésio, sulfato de zinco
Eletrólitos monovalente-monovalente: substâncias que se dissociam em dois íons, o ânion é monovalente	3,4	Cloreto de sódio, nitrato de prata, cloridrato de cocaína, cloridrato de pilocarpina, penicilina V potássica
Eletrólitos monovalente-bivalente: substâncias que se dissociam em três íons, sendo o ânion univalente	4,3	Sulfato de atropina, carbonato de sódio, hidrogenofosfato de sódio, sulfato de fisostigmina
Eletrólitos bivalente-monovalente: substâncias que se dissociam em três íons sendo o ânion polivalente	4,8	Cloreto de cálcio, gluconato de cálcio, cloreto de zinco, cloreto de magnésio
Eletrólitos monovalente-trivalente: substâncias que se dissociam em quatro íons, sendo o ânion polivalente	5,2	Citrato de sódio, citrato de potássio
Eletrólitos trivalente-monovalente: substâncias que se dissociam em quatro íons, sendo o ânion univalente	6,0	Cloreto de alumínio, cloreto férrico
Tetraboratos	7,6	Borato de sódio, borato de potássio

3. Calcule o abaixamento do ponto de congelamento causado pela concentração prescrita do fármaco em solução.
4. Subtraia esse valor do ponto de congelamento desejado de $0,52^{\circ}$.
5. Escolha o soluto apropriado para ajustar a tonicidade da solução.
6. Utilizando a tabela, verifique o abaixamento do ponto de congelamento causado por uma concentração de 1% desse soluto.
7. Calcule a concentração desse soluto necessária para fornecer a diferença no abaixamento do ponto de congelamento.
8. Determine a massa necessária do soluto em gramas, para a quantidade desejada de solução.

Exemplo 11.1

R Sulfato de atropina 2%
Faça uma solução isotônica com ácido bórico
Água purificada qsp 15 mL

1. Note ou determine a concentração do fármaco na solução prescrita: 2%.
2. Consulte no Apêndice D, o abaixamento do ponto de congelamento causado por uma concentração de 1% do fármaco em solução: $0,07^{\circ}$.
3. Calcule o abaixamento do ponto de congelamento causado pela concentração prescrita do fármaco em solução.

$$\frac{1\%}{0,07^{\circ}} = \frac{2\%}{x}; x = 0,14^{\circ}$$

4. Subtraia esse valor do ponto de congelamento de $0,52^{\circ}$.

$$0,52^{\circ} - 0,14^{\circ} = 0,38^{\circ}$$

5. Escolha o soluto apropriado para ajustar a tonicidade da solução: ácido bórico.
Nota: Nesse caso, a prescrição especifica ácido bórico. Esta substância química é um adjuvante oftalmológico comum, visto que exerce ambas as funções de tamponante suave e de isotonzante.
6. Determine o valor de abaixamento do ponto de congelamento causado por uma concentração de 1% desse soluto em solução, utilizando a tabela: $0,29^{\circ}$.
7. Calcule a concentração desse soluto necessária para obter a diferença no abaixamento do ponto de congelamento

$$\frac{1\%}{0,29^{\circ}} = \frac{x\%}{0,38^{\circ}}; x = 1,3\%$$

8. Calcule a massa do soluto necessária, em gramas, para a quantidade desejada de solução.

$$1,3\% \times 15 \text{ mL} = 0,195 \text{ g de ácido bórico}$$

III. MÉTODO DO EQUIVALENTE EM CLORETO DE SÓDIO

- A. Farmacêuticos decidiram que seria conveniente estabelecer uma maneira mais fácil de calcular a quantidade de soluto a ser adicionada para ajustar a tonicidade das soluções. Em 1936, Mellen e Seltzer conceberam um sistema para comparar o abaixamento do ponto de congelamento causado pelo cloreto de sódio àqueles causados pelos fármacos comuns. (2). O cloreto de sódio foi escolhido porque é o soluto mais utilizado para o ajuste de tonicidade.
- B. Mellen e Seltzer desenvolveram um fator chamado de *equivalente em cloreto de sódio*, o qual é a massa em gramas de cloreto de sódio necessária para obter um efeito osmótico similar a 1 g de um determinado fármaco.
- C. Equivalentes em cloreto de sódio foram publicados para um grande número de fármacos. Valores de muitos fármacos e substâncias químicas são mostrados no Apêndice D na coluna marcada como $E_{\text{NaCl}}^{1\%}$. Algumas referências utilizam a designação “E” (para Equivalente) para designar o equivalente em cloreto de sódio.
- D. Idealmente, o equivalente em cloreto de sódio deveria ser o mesmo para todas as concentrações de fármaco, mas pode ser observado nas tabelas publicadas no *Remington* e no *Merck Index* que esses valores decrescem levemente à medida que a concentração do soluto aumenta. Isso demonstra o aumento do efeito das interações moleculares ou iônicas sobre as propriedades coligativas à medida que a concentração do soluto é aumentada. Embora seja melhor utilizar os valores mais precisos disponíveis para fins farmacêuticos, o valor E da concentração a 1% é suficiente.
- E. O método do equivalente em cloreto de sódio baseia-se no fato de que uma concentração de 0,9% de cloreto de sódio em água resulta em uma solução isotônica. Essa solução isotônica também é conhecida como salina normal, salina isotônica ou cloreto de sódio isotônico. Muitas vezes é abreviada como SSN, de solução salina normal, ou SN, de salina normal. O método do equivalente em cloreto de sódio é ilustrado a seguir
- F. Etapas básicas do método do equivalente em cloreto de sódio:
1. Calcule a quantidade em gramas do fármaco em solução.
 2. Consulte no Apêndice D o equivalente em cloreto de sódio para tal fármaco (ou seja, a massa em gramas de cloreto de sódio que equivale a um grama do fármaco).
 3. Calcule a massa em gramas de cloreto de sódio que é equivalente a massa em gramas do fármaco em solução.
 4. Calcule a quantidade em gramas de cloreto de sódio para preparar o volume desejado de solução isotônica do fármaco, se não houver outro soluto presente.
 5. Subtraia a massa em gramas do cloreto de sódio que é equivalente à massa do fármaco da massa de cloreto de sódio que seria necessário para tornar a solução isotônica.
 6. Adicione essa quantidade de cloreto de sódio à solução.



Exemplo 11.2

R Sulfato de atropina 2%
Faça uma solução isotônica com cloreto de sódio
Água purificada qsp 15 mL

1. Calcule a quantidade em gramas do fármaco na solução.

$$2\% \times 15 \text{ mL} = 0,3 \text{ g de sulfato de atropina}$$

2. Consulte no Apêndice D o equivalente em cloreto de sódio para esse fármaco: 0,13 (ou seja, 0,13 g de NaCl equivalem a 1 g de sulfato de atropina)
3. Calcule a massa em gramas de cloreto de sódio que é equivalente à massa em gramas do fármaco nessa solução

$$\frac{0,13 \text{ g NaCl}}{1 \text{ g de sulfato de atropina}} = \frac{x \text{ g NaCl}}{0,3 \text{ g de sulfato de atropina}} ; x = 0,039 \text{ g NaCl}$$

4. Calcule a quantidade em gramas de cloreto de sódio necessária para preparar o volume desejado de solução isotônica do fármaco, se não houver outro soluto presente.

$$0,9\% \times 15 \text{ mL} = 0,135 \text{ g de NaCl}$$

5. Subtraia a massa em gramas do cloreto de sódio que é equivalente à massa do fármaco da massa de cloreto de sódio que seria necessário para tornar a solução isotônica.

$$0,135 \text{ g} - 0,039 \text{ g} = 0,096 \text{ g de NaCl necessários}$$

6. Adicione essa quantidade de cloreto de sódio à solução.
Se o cloreto de sódio disponível for uma solução estéril de SSN (ou seja, solução de NaCl 0,9%), a quantidade dessa solução necessária para obter uma solução isotônica pode ser determinada com facilidade:

$$\frac{0,9 \text{ g NaCl}}{100 \text{ mL NSS}} = \frac{0,096 \text{ g NaCl}}{x \text{ mL NSS}}; x = 10,7 \text{ mL NSS}$$

Neste caso, a solução seria preparada pela dissolução de 0,3 g de sulfato de atropina em 10,7 mL de SSN, e o volume seria então completado até 15 mL com água estéril.

Exemplo 11.3

Como pode ser verificado, esse método é bastante simples quando o agente de tonicidade é o cloreto de sódio. Os cálculos tornam-se mais complexos quando você quer utilizar um soluto diferente para ajustar a tonicidade, tal como o ácido bórico usado no primeiro exemplo. Nesses casos, alguns cálculos adicionais são necessários para converter a quantidade equivalente de cloreto de sódio necessária para uma quantidade equivalente de outro soluto. Segundo o Apêndice D, o equivalente em NaCl para o ácido bórico é 0,5. Assim:

$$\frac{0,5 \text{ g NaCl}}{1 \text{ g ácido bórico}} = \frac{0,096 \text{ g NaCl}}{x \text{ g ácido bórico}}; x = 0,192 \text{ g ácido bórico}$$

Note que a resposta, 0,192 g de ácido bórico, é muito próxima da quantidade de 0,195 g que foi obtida usando o método do abaixamento do ponto de congelamento.

IV. MÉTODO USP/WHITE-VINCENT

- A. O exemplo anterior usando ácido bórico é muito comum uma vez que agentes tamponantes são frequentemente necessários em soluções oftálmicas isotônicas, e ele possui ambas as funções de agente tamponante e de ajuste de tonicidade. Quando vários solutos são adicionados a uma solução, tal como acontece quando é utilizado o Tampão de Sorensen, os cálculos necessários para utilizar o método do equivalente em NaCl se tornam bastante complexos e de difícil utilização.
- B. O método USP é também conhecido como método White-Vincent ou Sprowls. Em 1947, White e Vincent desenvolveram um sistema simples e fácil para lidar com essas situações (3). Eles fizeram uso do fato de que os efeitos coligativos são aditivos, então, quando uma solução isotônica é adicionada a outra solução isotônica, a isotonicidade é mantida. Assim, eles concluíram que a forma mais fácil de fazer uma solução isotônica seria adicionar água suficiente à quantidade de fármaco para obter uma solução isotônica e então completar o volume desejado com solução salina normal ou uma solução tampão isotônica.
- C. Para colocar esse método em prática, o volume de água que produzirá uma solução isotônica para uma dada massa de fármaco, deve ser determinado. Com esse propósito, White e Vincent desenvolveram a seguinte equação:

$$V = m \times E \times 111,1$$

em que

V = volume em mililitros da solução isotônica que será preparada pela mistura do fármaco com a água

m = massa do fármaco em gramas

E = equivalente em cloreto de sódio do fármaco

111,1 é o volume em mililitros da solução isotônica obtida pela dissolução de 1 g de cloreto de sódio em água

Nota: O valor 111,1 é calculado a partir da concentração de 0,9% (m/V) de cloreto de sódio em água, a qual fornece uma solução isotônica:

$$\frac{0,9 \text{ g de NaCl}}{100 \text{ mL de solução isotônica}} = \frac{1 \text{ g de NaCl}}{x \text{ mL de solução isotônica}}; x = 111,1 \text{ mL de solução isotônica}$$

A validade da equação de White-Vicent pode ser verificada usando a análise dimensional:

$$\left(\frac{m \text{ g do fármaco}}{1 \text{ g do fármaco}} \right) \left(\frac{E \text{ g de NaCl}}{1 \text{ g de NaCl}} \right) \left(\frac{111,1 \text{ mL de solução isotônica}}{1 \text{ g de NaCl}} \right) = m \times E \times 111,1 \text{ mL de solução isotônica}$$

- D.** Em 1949, Sprowls publicou um artigo sobre a utilização desse tipo de sistema para preparar soluções isotônicas na farmácia.
1. O artigo *A Further Simplification in the Use of Isotonic Diluting Systems* apareceu no *The Journal of the American Pharmaceutical Association, Practical Pharmacy Edition*, e incluiu uma lista de valores V calculados, ou seja, os volumes de água em mL necessários para tornar várias massas de fármacos isotônicas (4).
 2. A lista de Sprowls fornece o volume de água para tornar isotônica uma solução contendo 0,3 g de fármaco. Essa massa foi escolhida, pois 0,3 é a massa de fármaco para 1 oz ou 30 mL de uma solução a 1%, uma situação comumente verificada nas soluções oftálmicas. Algumas tabelas posteriormente publicadas listam volumes ou valores V para 1 g de fármaco. A coluna Vlg do Apêndice D usa essa última convenção.
- E.** Salienta-se que os valores V não são determinados experimentalmente, mas sim calculados a partir dos valores de equivalente em cloreto de sódio publicados. Os valores de equivalente em cloreto de sódio, por sua vez, também não são determinados experimentalmente, mas calculados a partir dos valores de abaixamento do ponto de congelamento, os quais são medidos em laboratório.
- F.** Embora as tabelas publicadas para os valores V indiquem que esses correspondem aos volumes de **água** necessários para tornar uma solução com uma determinada massa de fármaco isotônica, os volumes calculados são realmente de **soluções** isotônicas. Além disso, assume-se que o fármaco e o cloreto de sódio apresentem o mesmo volume de pó. Visto que as soluções isotônicas são diluídas, os erros introduzidos por essas aproximações são pequenos e insignificantes para o fim pretendido.
- G.** Esse método é algumas vezes chamado de *método USP*, pois o Capítulo <1.151> da *USP, Pharmaceutical Dosage Forms*, tem publicado uma tabela com esses valores e utiliza esse método para a preparação de soluções isotônicas. Esse método é ilustrado a seguir.
- H.** Etapas básicas do método USP
1. Calcule a quantidade em gramas do fármaco na solução.
 2. Consulte no Apêndice D o volume de água em mililitros necessário para obter uma solução isotônica contendo 1 g de fármaco.
 3. Calcule o volume de água em mililitros necessário para obter uma solução isotônica com a massa calculada do fármaco.
 4. Prepare esta solução.
 5. Complete o volume final desejado com uma solução isotônica.

Exemplo 11.4

R Sulfato de atropina 2%

Faça uma solução isotônica

Água purificada qsp 15 mL

1. Calcule a massa em gramas do fármaco em solução.

$$2\% \times 15 \text{ mL} = 0,3 \text{ g}$$

2. Consulte no Apêndice D o volume de água em mililitros necessário para obter uma solução isotônica contendo 1 g de fármaco: 14,3 mL.
3. Calcule o volume de água em mililitros necessário para obter uma solução isotônica com a massa calculada de fármaco.

$$\frac{1 \text{ g de sulfato de atropina}}{14,3 \text{ mL de água}} = \frac{0,3 \text{ g de sulfato de atropina}}{x \text{ mL de água}}; x = 4,29 \text{ mL de água}$$

4. Prepare esta solução.
5. Complete o volume final desejado com uma solução isotônica: solução de cloreto de sódio 0,9%, solução de ácido bórico 1,9%, Tampão de Sorensen modificado, etc.

Observe que o volume de 4,3 mL de água calculado nesta etapa somado aos 10,7 mL de solução salina isotônica, calculado na seção sobre equivalentes em cloreto de sódio, resulta em uma solução apresentando um volume total de 15 mL.

- I. Se você preferir usar um sistema como este, porém não possui os valores de V, você pode calculá-los facilmente usando os valores de equivalente em cloreto de sódio publicados e a equação de White e Vincent. O exemplo de cálculo mostrado aqui usa os dados dos exemplos do sulfato de atropina, mostrados anteriormente.

$$V = m \times E \times 111,1$$

$$V = \left(\frac{0,3 \text{ g de sulfato de atropina}}{1 \text{ g de sulfato de atropina}} \right) \left(\frac{0,13 \text{ g de NaCl}}{1 \text{ g de sulfato de atropina}} \right) \left(\frac{111,1 \text{ mL de solução isotônica}}{1 \text{ g de NaCl}} \right) = 4,3 \text{ mL}$$

O valor V pode também ser calculado a partir da concentração percentual da solução isotônica de cloreto de sódio (0,9%) e do equivalente em cloreto de sódio do fármaco.

$$\left(\frac{100 \text{ mL de solução isotônica}}{0,9 \text{ g de NaCl}} \right) \left(\frac{0,13 \text{ g de NaCl}}{1 \text{ g de sulfato de atropina}} \right) \left(\frac{0,3 \text{ g de sulfato de atropina}}{1 \text{ g de sulfato de atropina}} \right) = 4,3 \text{ mL}$$

V. MÉTODO L_{ISO}

- A. Como foi discutido na introdução deste capítulo, a equação $\Delta T_f = L_{ISO} \cdot c$ pode ser usada para estimar o abaixamento do ponto de congelamento de solutos em solução aquosa quando os valores de isotonicidade para o método do ponto de congelamento ou do equivalente em cloreto de sódio não são disponíveis. É possível que isso se torne mais comum nos próximos anos. Durante 30 anos, dois farmacêuticos, Dr. E. Hammarlund e Dr. Kaj Pedersen-Bjergaard, foram responsáveis pela determinação dos valores de abaixamento do ponto de congelamento e de equivalente em cloreto de sódio para muitos fármacos e substâncias químicas, e juntos ou individualmente eles publicaram esses valores em periódicos farmacêuticos de 1958 até 1989. Como novos fármacos se tornaram disponíveis, os valores podem não estar disponíveis para que os farmacêuticos façam os cálculos acima, sendo necessário confiar em estimativas baseadas na equação geral L_{ISO} .
- B. Etapas básicas do método L_{ISO}
 1. Determine a concentração molar do fármaco em solução. (Se a concentração do fármaco prescrito for dada em porcentagem por volume ou massa, procure a massa molecular dele e use-a para calcular a concentração molar. Ver o próximo exemplo e os do Capítulo 8 como exemplos de cálculo de concentração molar.)
 2. A partir da estrutura química do fármaco, determine seu tipo iônico.
 3. Usando a Tabela 11.1, determine o L_{ISO} do tipo iônico do fármaco.
 4. Usando a equação L_{ISO} , calcule o abaixamento do ponto de congelamento (ΔT_f) resultante do cálculo da concentração molar do fármaco em solução.
 5. Subtraia do abaixamento do ponto de congelamento de 0,52°.
 6. Decida sobre o soluto adequado para o ajuste da tonicidade da solução.
 7. Usando a tabela do Apêndice D, determine o abaixamento do ponto de congelamento causado pela concentração de 1% deste soluto em solução.
 8. Calcule a concentração necessária de soluto para fornecer o valor de abaixamento do ponto de congelamento restante.
 9. Calcule a massa necessária do soluto em gramas para a quantidade de solução desejada.

Exemplo 11.5

Para facilitar a comparação com os resultados obtidos usando os valores de abaixamento do ponto de congelamento publicados, nós usamos a mesma prescrição que foi dada no Exemplo 11.1.

R Sulfato de atropina 2%

Faça uma solução isotônica com ácido bórico

Água purificada qsp 15 mL

1. Determine a concentração molar do fármaco em solução. O sulfato de atropina é disponível na forma mono-hidratada e apresenta massa molecular de 695.

$$\left(\frac{\text{mol de atropina}}{695 \text{ g de atropina}} \right) \left(\frac{2 \text{ g de atropina}}{100 \text{ mL de solução}} \right) \left(\frac{1.000 \text{ mL}}{\text{L}} \right) = 0,0288 \text{ mol/L}$$

2. A partir da estrutura química do fármaco, determine seu tipo iônico: o sulfato de atropina é um eletrólito monovalente-bivalente.
3. Usando a Tabela 11.1, determine o L_{ISO} do tipo iônico do fármaco: 4,3.

4. Usando a equação L_{ISO} , calcule o abaixamento do ponto de congelamento causado pela concentração molar do fármaco em solução.

$$\Delta T_f = L_{ISO} c = 4,3 (0,0288) = 0,12^\circ$$

5. Subtraia esse valor do abaixamento do ponto de congelamento de $0,52^\circ$.

$$0,52^\circ - 0,12^\circ = 0,40^\circ$$

6. Decida sobre o soluto a ser usado para o ajuste de tonicidade da solução: ácido bórico.
 7. Utilizando a tabela do Apêndice D, determine o abaixamento do ponto de congelamento causado pela concentração de 1% deste soluto em solução: $0,29^\circ$.
 8. Calcule a concentração necessária de soluto para dar o abaixamento do ponto de congelamento restante.

$$\frac{1\% \text{ de ácido bórico}}{0,29^\circ} = \frac{x\% \text{ de ácido bórico}}{0,40^\circ}; x = 1,38\% \text{ de ácido bórico}$$

9. Calcule a massa necessária do soluto em gramas para a quantidade de solução desejada.

$$1,38\% \times 15 \text{ mL} = 0,207\text{g de ácido bórico}$$

Como é evidente a partir dos resultados deste exemplo, a estimativa do valor de abaixamento do ponto de congelamento obtida pelo Método L_{ISO} ($0,40^\circ$) é muito próxima ao valor determinado experimentalmente ($0,38^\circ$) dado no Exemplo 11.1, e a quantidade de ácido bórico calculada pelo Método L_{ISO} (0,207 g) é próxima daquela que usa o abaixamento do ponto de congelamento medido (0,195 g). A resposta está dentro da faixa que é considerada útil para o propósito de preparar soluções isotônicas.

Referências

1. Wells JM. Rapid method for calculating isotonic solutions. J Am Pharm Assoc Pract Ed 1944; 5: 99–106.
2. Mellen M, Seltzer LA. A ready method for the extemporaneous preparation of isotonic collyria. J Am Pharm Assoc Sci Ed 1936; 25: 759–763.
3. White AI, Vincent HC. Diluting solutions in preparation of adjusted solutions. J Am Pharm Assoc Pract Ed 1947; 8: 406–411.
4. Sprowls JB. A further simplification in the use of isotonic diluting solutions. J Am Pharm Assoc Pract Ed 1949; 10: 348–351.

Parte III



Manipulando Medicamentos

Recomendações Gerais para a Manipulação de Medicamentos

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Evolução e situação atual da manipulação na prática farmacêutica

Recomendações para prover medicamentos manipulados seguros e eficazes

Etapas a serem seguidas no processo de manipulação

I.

DEFINIÇÕES

É muito importante definir e distinguir manipulação farmacêutica de fabricação farmacêutica, visto que a primeira é uma parte da prática profissional, uma função essencialmente regulada por leis estaduais, aplicadas por agências governamentais estaduais, enquanto a segunda é regulada pela Food and Drug Administration (FDA) por meio da Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA). Embora a diferença entre manipulação e fabricação possa parecer simples, nos últimos anos isso tem sido tema de muita controvérsia e mesmo de casos judiciais, incluindo um que foi debatido pelo Supremo Tribunal dos Estados Unidos. Devido aos vários níveis de regulamentação e aplicação de leis (federal, estadual e local), juntamente com o forte legado de direitos individuais, é compreensível que nos Estados Unidos o posicionamento das diferentes jurisdições cause conflitos.

A. A seguir estão as definições de manipulação e produção (ou fabricação) da National Association of Boards of Pharmacy* (NABP) Model State Pharmacy Act** de 2007. Elas também estão incluídas no *Good Compounding Practices Applicable to State Licensed Pharmacies NABP*. (O texto completo da versão atual desses documentos pode ser acessado no *site* da internet da NABP em <http://www.nabp.net>, acessado em dezembro de 2007.)

1. Manipulação:

Combinação de componentes em um medicamento (i) como o resultado de uma prescrição ou iniciativa baseada na relação médico/paciente/farmacêutico, no curso da prática profissional, ou (ii) para o propósito de, ou como uma ocorrência para, pesquisa, ensino ou análise química e não para venda ou dispensação. A manipulação inclui a preparação de medicamentos ou correlatos na antecipação das prescrições baseadas na rotina, regularmente observada nos modelos de prescrição (1).

*N. de T. Instituição norte-americana que regulamenta a profissão farmacêutica nos EUA, semelhante ao Conselho Federal de Farmácia no Brasil.

**N. de T. Modelo de Legislação para Farmácia.

2. Fabricação:

Produção, preparação, propagação, conversão ou processamento de um medicamento ou correlato, direta ou indiretamente, por extração das substâncias de origem natural ou por meio de síntese química ou biológica. A fabricação inclui o acondicionamento ou reacondicionamento de um medicamento ou correlato, a rotulagem ou nova rotulagem do recipiente de um medicamento ou correlato, para revenda por farmácias, médicos ou outras pessoas (1).

- B.** Os Capítulos <795> *Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations*, e <1.075> *Good Compounding Practices* da USP possuem seções que descrevem e definem a manipulação e a diferenciam da fabricação.

1. O Capítulo <1.075> afirma:

Manipulação envolve a preparação, mistura, combinação, acondicionamento e rotulagem de um medicamento ou correlato de acordo com a prescrição de um médico licenciado sob uma iniciativa baseada na relação médico/paciente/farmacêutico/manipulador no decurso da prática profissional. A manipulação inclui o seguinte:

- a) Preparação de medicamentos ou correlatos na antecipação das prescrições baseados na rotina, regularmente observada nos modelos de prescrição.
- b) A reconstituição ou manipulação de produtos comerciais que podem exigir a adição de um ou mais ingredientes, como resultado de uma prescrição de um médico licenciado.
- c) Preparação de medicamentos ou correlatos para fins de, ou como uma ocorrência para, pesquisa, ensino ou análise química (2).

2. O Capítulo <795> enumera três características que diferenciam a manipulação da fabricação:

“A existência de relacionamento específico profissional – paciente – manipulador; a quantidade de medicamento preparado na antecipação de receber uma prescrição; e as condições de venda, que são limitadas às prescrições específicas” (3).

- C.** A *Pharmacy Compounding Accreditation Board (PCAB) Standards* contém uma definição de manipulação que inclui os elementos dados no Capítulo <1.075> e acrescenta a manipulação para administração médica (p. ex., uso em consultório médico), para animais que são pacientes e não ingerem alimentos (prática veterinária), e as preparações manipuladas de venda livre, em todos os casos em que as regulamentações federais e estaduais permitem (4).

- D.** A FDA deu sua definição de manipulação na seção de informações básicas de um estudo realizado em 2002, *Survey of Drug Products Compounded by a Group of Community Pharmacies: Findings from a Food and Drug Administration Study*:

Combinação, mistura ou alteração de ingredientes por um farmacêutico licenciado para criar um medicamento personalizado para um paciente (p. ex., remoção de um corante devido à alergia do paciente, conversão para uma forma farmacêutica diferente que facilite a administração), com base em uma prescrição válida ou na antecipação de prescrições baseada em um histórico de prescrições da relação farmacêutico – médico – paciente. Exclui: mistura, reconstituição, ou outros atos de acordo com as recomendações na bula aprovada pela FDA (5).

(Note que embora as definições da USP e PCAB incluam a reconstituição de produtos comerciais como parte da manipulação, a FDA exclui especificamente este ato quando realizado de acordo com a bula aprovada por essa agência.)

- E.** Finalmente, em 2002 uma decisão do Supremo Tribunal dos Estados Unidos que tratou da aplicação da lei federal para manipulação farmacêutica, Justice O'Connor, na opinião do Tribunal, descreveu a manipulação. Em uma declaração concisa, Justice O'Connor comunicou a essência da manipulação de medicamentos.

A manipulação de medicamentos é um processo pelo qual um farmacêutico ou médico, combina, mistura, ou altera ingredientes para criar um medicamento direcionado às necessidades de cada paciente (6).

II.

EVOLUÇÃO E SITUAÇÃO ATUAL DA MANIPULAÇÃO NA PRÁTICA FARMACÊUTICA

- A.** Embora a manipulação de formas farmacêuticas tenha sido uma parte integrante da profissão farmacêutica desde a antiguidade, ao longo dos últimos 100 anos, com o surgimento e crescimento da indústria farmacêutica, houve um declínio significativo da manipulação pelos farmacêuticos. Em um passado mais recente, a partir da metade dos anos 1980, a manipulação de medicamentos personalizados por farmacêuticos aumentou, tendo emergido como uma especialidade para alguns farmacêuticos. As estimativas variam amplamente quanto ao número de prescrições de medicamentos manipulados que são dispensados pelas farmácias: uma estimativa de 2002 da FDA estipulou esse número em cerca de 250 milhões de prescrições de medicamentos manipulados por ano, entre 1 e 8% das prescrições totais dispensadas (5); uma publicação da PCAB de 2007 citou

um número de 30 a 40 milhões de prescrições manipuladas por ano. Mesmo com a grande variabilidade das estimativas, o número de prescrições de medicamentos manipulados é significativo.

B. Os motivos para o recente ressurgimento da manipulação são vários.

1. Esse aumento foi devido, em parte, a uma mudança de interesse por parte do profissional farmacêutico de apenas “dispensar” medicamentos para uma preocupação intensificada acerca dos pacientes e de suas necessidades terapêuticas individuais – o movimento de assistência farmacêutica. A definição mais utilizada de assistência farmacêutica foi proclamada por Hepler e Strand, “a provisão responsável da terapia medicamentosa com o propósito de alcançar resultados definitivos que melhorem a qualidade de vida do paciente” (7), traz consigo a necessidade implícita de obter formas farmacêuticas e doses individualizadas. Alguns exemplos incluem o seguinte:
 - a. Alguns medicamentos estão disponíveis apenas na forma de comprimidos ou cápsulas, e alguns pacientes (p. ex., pediátricos, geriátricos, inconscientes, muito doentes) não podem ou não conseguem engolir essas formas farmacêuticas. Esses pacientes necessitam de medicamentos formulados em uma forma farmacêutica líquida, supositório, tópica, ou outras formas farmacêuticas especiais.
 - b. Alguns pacientes, em especial bebês, crianças e idosos, necessitam de doses que não estão disponíveis comercialmente.
 - c. Alguns pacientes são alérgicos a algum excipiente (p. ex., conservante, corante, diluente, aglutinante) presente na forma farmacêutica fabricada.
 - d. Alguns pacientes, principalmente crianças e animais, necessitam de flavorizantes específicos para tornar o medicamento mais palatável e aceitável.
 2. Existe uma consciência renovada de que as necessidades terapêuticas individuais de cada paciente nem sempre podem ser atendidas por medicamentos da indústria farmacêutica, os quais têm limitações que são impostas pela produção em grande escala e exigências do mercado.
 - a. Isso é manifestado de várias formas: itens exclusivos e pouco lucrativos nunca são introduzidos por um fabricante, produtos de baixo volume de produção são descontinuados, e há escassez periódica (por vezes, por um tempo consideravelmente longo) de alguns produtos.
 - b. Este último se tornou um problema tão difícil e comum que, no ano de 2001, a American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) publicou o documento, *ASHP Guidelines on Managing Drug Product Shortages*, o qual encontra-se disponível no site da ASHP (<http://www.ashp.org>). Ambas ASHP e FDA (<http://www.fda.gov/cder/drug/shortages>, acessado em fevereiro de 2008) mantêm sites da internet com as listas atuais de medicamentos de baixo fornecimento e de produtos descontinuados, informações sobre como gerenciar a falta desses medicamentos, e links para o relato da falta de medicamentos.
 - c. Uma alternativa óbvia para lidar com esses problemas é o farmacêutico manipular medicamentos necessários quando eles não estão disponíveis temporária ou permanentemente de fontes comerciais.
 3. Outro fator que tem contribuído para um aumento na manipulação de medicamentos tem sido a tendência aos cuidados de saúde em casa. Por várias razões, incluindo a contenção de custos e conforto, pacientes que estavam sendo anteriormente tratados em centros médicos e hospitais, estão sendo tratados em casa. Esses doentes no geral requerem terapia de infusão individualizada e outras modalidades de tratamento. Isso cria a necessidade de um novo tipo de prática farmacêutica, em que os farmacêuticos são solicitados a preparar formas farmacêuticas estéreis e não estéreis personalizadas.
 4. A expansão das preparações farmacêuticas manipuladas nos últimos anos tem sido possível, em parte, devido à disponibilidade de novos e úteis itens de equipamentos, materiais de acondicionamento e rotulagem, excipientes, fármacos e produtos químicos. Novas empresas foram criadas, e as já existentes se expandiram e se especializaram na comercialização desses suprimentos para a manipulação.
 5. Informações necessárias sobre a compatibilidade e a estabilidade dos medicamentos manipulados tornaram-se disponíveis e mais amplamente disseminadas.
 - a. Novos livros, periódicos e artigos técnicos de organizações farmacêuticas e de fornecedores de suprimentos para a manipulação têm desempenhado um papel importante em fazer com que a manipulação se modernize e expanda.
 - b. A United States Pharmacopeia (USP), que tem há muitos anos tem fornecido especificações de pureza e de estabilidade de medicamentos fabricados, tomou a iniciativa de desenvolver e publicar capítulos sobre informações gerais e monografias de medicamentos manipulados com formulações testadas e informações sobre a estabilidade.
- C.** A situação atual da manipulação na prática farmacêutica pode ser julgada, em parte, pela sua inclusão nos atuais modelos escritos da prática, nas competências nacionais publicadas para o

licenciamento de farmacêuticos e a certificação de técnicos de farmácia, e nas leis, decisões judiciais e no cumprimento das diretrizes acerca da manipulação da FDA. É da responsabilidade dos farmacêuticos e técnicos de farmácia ter conhecimento desses modelos.

1. A NABP possui vários Modelos de Regra referentes à manipulação. Como indicado no início deste capítulo, os textos completos dos documentos podem ser acessados no *site* da internet da NABP.

a. *Modelos de regra para a prática farmacêutica*

(1) Requisitos mínimos para uma farmácia: “Toda farmácia deve ter tamanho suficiente para permitir o armazenamento adequado e seguro dos fármacos e para a manipulação e/ou preparação dos medicamentos prescritos” (8).

(2) Incluído como um ato de conduta não profissional: “Injustificadamente recusar-se a manipular ou dispensar medicamentos prescritos os quais acredite-se que possam ser manipulados ou dispensados pelas farmácias ou pelos farmacêuticos” (8).

b. *Boas práticas de manipulação aplicáveis a farmácias estatais licenciadas*

c. *Modelos de regra para produtos farmacêuticos estéreis*

2. As declarações de competência listadas pela NAPLEX, o exame nacional de licenciamento farmacêutico, e para PTCE, o exame de certificação para técnicos de farmácia, incluem seções sobre manipulação. Para as declarações de competência completas do NAPLEX, acesse o NAPLEX *Blueprint* no *site* da internet da NABP; o esboço do conteúdo do exame e as declarações de conhecimento básico para o PTCE estão disponíveis no *site* da internet do *Pharmacy Technician Certification Board* (PTCB) (<https://www.ptcb.org>, acessado em fevereiro de 2008).

3. A USP desenvolveu e publicou normas e capítulos informativos sobre manipulação, e monografias para a preparação de medicamentos manipulados.

a. Em novembro de 1996, o Capítulo (1.161) *Pharmacy Compounding Practices* foi introduzido no quinto suplemento da USP 23-NF 18. Este capítulo foi posteriormente renomeado como *Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations*, bem como renumerado como Capítulo (795), o que o coloca em uma seção da USP que tem sido tradicionalmente utilizada para normas potencialmente legais. Esse capítulo tornou-se o padrão básico da prática da manipulação de formas farmacêuticas não estéreis.

b. Capítulo (1.206) *Sterile Drug Products for Home Use* foi originalmente introduzido como um capítulo de informações gerais na USP para a manipulação de preparações estéreis direcionadas a cuidados de saúde em casa. Entre 2002 e 2007, um trabalho enorme de revisão e ampliação desse capítulo foi realizado, sendo renumerado e nomeado como Capítulo (797), *Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations*. É considerado hoje, o padrão da prática para a manipulação de preparações estéreis em todos os ambientes de cuidados de saúde.

c. O Capítulo (1.191) da USP, *Stability Consideration in Dispensing Practice*, foi atualizado e três capítulos sobre manipulação foram adicionados, incluindo (1.075) *Good Compounding Practices*, o (1.160) *Pharmaceutical Calculations* e o (1.163) *Quality Assurance in Pharmaceutical Compounding*.

d. As quatro primeiras monografias sobre manipulação moderna tornaram-se oficiais em 2002 com o nono suplemento para a USP 23-NF 18, 15 foram incluídas na USP 24-NF 19 e, em 2008, na USP 31-NF 26 já haviam 129 monografias sobre produtos manipulados oficiais. A USP Pharmacy Compounding Expert Committee foi muito ativa nessa área de desenvolvimento e o número dessas monografias continua a crescer.

e. Em 2005, a primeira USP *Pharmacists' Pharmacopeia* foi publicada. Embora a USP e NF tenham sido originalmente livros de fórmulas reconhecidas para uso na prática por médicos e farmacêuticos, a USP-NF (o “grande livro vermelho” que agora é publicado anualmente em três volumes) tornou-se um livro que trata principalmente das especificações para a indústria farmacêutica. Reconheceu-se que uma publicação semelhante era necessária para focar as especificações para os farmacêuticos. A *Pharmacists' Pharmacopeia* contém *General Notices*, capítulos pertinentes da USP-NF, monografias de manipulação, monografias resumidas de fármacos e excipientes com estruturas químicas, categorias terapêuticas, descrições, solubilidades, informações sobre acondicionamento e armazenamento e uma variedade de artigos informativos e tabelas de referência. A segunda edição impressa do *Pharmacists' Pharmacopeia* foi publicada em 2008.

4. Lei federal e recomendações da FDA

a. Em novembro de 1997, o Congresso aprovou a Lei Pública 105-115, Seção 127. *Application of Federal Law to Practice of Pharmacy Compounding*. Esta lei foi parte da FDA *Modernization Act* de 1997 (FDAMA). Foi adicionada uma seção, Sec. 503 A. *Pharmacy Compounding* à FDCA. Essa provisão apoiou o direito dos farmacêuticos licenciados e médicos de manipu-

lar medicamentos, porém com algumas restrições. Embora o Supremo Tribunal declarasse mais tarde que uma seção dessa lei é uma restrição inconstitucional do discurso de livre comércio, a opinião do tribunal sustentou o conceito geral de manipulação extemporânea de medicamentos pelos farmacêuticos e médicos (6). (Para uma discussão das provisões dessa lei, casos judiciais, e o estado atual, consulte a seção sobre perspectiva histórica.)

- b. O manual de políticas de conformidade (*compliance policy guidance*) sobre manipulação farmacêutica da FDA declara reconhecer que os farmacêuticos tradicionalmente têm manipulado medicamentos extemporâneos após o recebimento de prescrições válidas (9).
5. A ASHP tem sido muito ativa na área de normas da prática para ambos os medicamentos estéreis e não estéreis manipulados. Seus membros desenvolveram alguns dos primeiros boletins de assistência técnica e recomendações nessas áreas. Eles continuam a oferecer uma ampla gama de serviços, publicações, seminários e recomendações escritas a respeito da manipulação. Além disso, as recomendações gerais que estabelecem normas mínimas para farmácias e serviços farmacêuticos (*ASHP Guidelines: Minimum Standard for Pharmacies in Hospitals* e *ASHP Guidelines: Minimum Standard for Pharmaceutical Services in Ambulatory Care*) possuem exigências para o provimento de medicamentos manipulados extemporâneos e estéreis para pacientes que necessitam desses serviços. Algumas recomendações da ASHP que abordam áreas específicas da manipulação estão listadas a seguir; os documentos completos podem ser acessados no site da internet da ASHP.
 - a. *ASHP Technical Assistance Bulletin on Compounding Nonsterile Products in Pharmacies*
 - b. *ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products*
 - c. *ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs*
 - d. *ASHP Guidelines on Pharmacy-Prepared Ophthalmic Products*
 - e. *Safe Use of Automated Compounding Devices for the Preparation of Parenteral Nutrition Admixtures*
6. A International Academy of Compounding Pharmacists (IACP) foi fundada em 1991 como uma associação sem fins lucrativos para as farmácias de manipulação. Atingindo a adesão de cerca de 2.000 farmacêuticos em 2008, a organização trabalha para promover a prática da manipulação farmacêutica ao fazer lobby para novas legislações em nível estadual e nacional. Ela fornece boletins informativos impressos e eletrônicos e documentos sobre o posicionamento de agências regulatórias governamentais e do poder legislativo federal. Presta serviços a seus membros ao fornecer uma rede de farmacêuticos com interesse comum em manipulação e um serviço de referência para os pacientes ou prestadores de cuidados de saúde que necessitam de serviços de manipulação farmacêutica. Informações sobre a IACP estão disponíveis na sua página na internet www.iacprx.org.
7. Várias organizações farmacêuticas nacionais e estaduais patrocinam e dão suporte a grupos especiais com interesse em manipulação. Além disso, em 2004, oito organizações nacionais, incluindo a American College of Apothecaries, a American Pharmacists Association, a IACP, a NABP, a National Community Pharmacists Association, o National Council of State Pharmacy Association Executives, o National Home Infusion Association, e a USP, colaboraram para estabelecer a *Pharmacy Compounding Accreditation Board (PCAB)*. O objetivo da PCAB é melhorar a qualidade de medicamentos manipulados por meio de um programa de acreditação voluntária para as farmácias de manipulação. A primeira certificação de uma farmácia foi concedida em 2006. Mais informações sobre essa organização e sobre o processo de acreditação encontram-se disponíveis no site da internet da PCAB (<http://www.pcab.org>, acessado em fevereiro de 2008).

D. Perspectiva histórica

Do ponto de vista da manipulação, uma perspectiva histórica sobre a regulamentação da qualidade do medicamento é mais do que interessante, visto que as leis e decisões de 70 a 100 anos atrás continuam a ter impacto na nossa prática atual. Por exemplo, observe na Tabela 12.1 a definição de “novo medicamento” do Federal Food, Drug and Cosmetic Act de 1938. Também observe as duas listas parciais de fármacos que estavam disponíveis antes de 1938 (p. ex., ácido acetilsalicílico, fenobarbital, codeína); estes são fármacos que nunca foram obrigados a obter aprovação da FDA. Agora, enquanto você lê o breve histórico a seguir, observe como muitas vezes os termos “novo medicamento” e “medicamento não aprovado pela FDA” surgem na regulamentação atual proposta pela FDA e processos judiciais que afetam a manipulação em farmácia.

1. Durante a primeira metade do século XX, à medida que a indústria farmacêutica se estabelecia e crescia, ocorreram problemas relacionados ao controle de qualidade, a declarações de atividades terapêuticas infundadas, e à segurança dos medicamentos fabricados. Em resposta, o governo federal aprovou uma legislação e criou órgãos administrativos que objetivavam assegurar ao público o suprimento de medicamentos seguros e confiáveis. A Tabela 12.1 apre-

Tabela 12.1 Perspectiva histórica da regulamentação da qualidade dos medicamentos e da manipulação**1906 – Pure Food and Drug Act de 1906**

1. Essa lei proibiu adulteração e a falsificação de alimentos e medicamentos no comércio interestadual.
2. Foi inicialmente administrada pelo Chemistry Bureau, no U.S. Department of Agriculture; a FDA foi criada a partir desse órgão e, desde 1930, ficou conhecida pelo seu nome atual. Em 1940, foi transferida do Department of Agriculture para a Federal Security Agency, o precursor do atual Department of Health and Human Services (10).
3. Quando uma emenda dessa lei foi aprovada, em 1912, para proibir declarações falsas ou fraudulentas acerca da eficácia terapêutica, as companhias farmacêuticas foram capazes de contornar a acusação, omitindo todas as orientações de uso, (10).
4. A USP e a NF já estavam sendo publicadas e passaram a ser os padrões oficiais.
5. Fármacos disponíveis nessa época: muitos alcalóides naturais, tais como codeína, morfina, cocaína, atropina, escopolamina, cafeína, colchicina, estriquinina, etc; ácido acetilsalicílico e ácido salicílico; acetaminofeno; compostos digitálicos; fenol; adrenalina; benzocaína; compostos de arsênio e muitos outros compostos inorgânicos, como o sal de Epsom (sulfato de magnésio) e o sal de Glauber (sulfato de sódio).

1938 – Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA)

1. Essa Lei exigiu a documentação acerca da **segurança** dos *novos medicamentos* antes da sua comercialização, ou seja, medicamentos não usados comumente antes de 1938. Todos aqueles listados anteriormente, mais fenobarbital e digoxina foram dispensados por uma cláusula denominada *Grandfather clause*. À medida que esses fármacos tinham suas patentes expiradas, outras companhias podiam comercializá-los sem a aprovação da FDA (10).
2. Essa Lei foi aprovada em resposta à tragédia do elixir de sulfanilamida, no qual mais de 100 pessoas morreram como resultado da ingestão do elixir que era preparado com um solvente tóxico, o dietilenoglicol (anticongelante).
3. As *New Drug Applications*, ou *NDAs*, foram utilizadas como mecanismo de verificação da segurança dos novos medicamentos, mas a Lei de 1938 não exigia prova de eficácia terapêutica (10).
4. Exemplos de medicamentos comercializados após 1938, mas antes de 1962, que eram regidos exclusivamente pela exigência de segurança, incluem a hidrocortisona, prednisona, muitos antibióticos, como penicilina e tetraciclina, e muitos anti-histamínicos, como a clorfeniramina e a difenidramina, varfarina, clorpromazina, clorotiazida e isoniazida.

1962 – Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA), Emenda da lei

1. A emenda da Lei exige a comprovação da **segurança e eficácia** dos novos medicamentos antes da comercialização (10). A exigência de eficácia traz subentendida a necessidade da realização de testes de biodisponibilidade.
2. A cláusula *grandfather* para medicamentos comercializados antes de 1938 foi mantida intacta.
3. O Congresso requer que os medicamentos aprovados entre 1938 e 1962, apenas com respeito à segurança, sejam reavaliados com relação à eficácia. Qualquer medicamento que não fosse reconhecido como eficaz seria considerado um *novo medicamento*, sujeito a todas as regulamentações, requerendo uma NDA.

1967 – Drug Efficacy Study Implementation (DESI)

1. A FDA contrata a National Academy of Science/National Research Council para fazer avaliações dos medicamentos aprovados entre 1938 e 1962.
2. Trinta equipes concluíram seus trabalhos em meados de 1969, mas alguns produtos ainda estavam em estudo e litígios na década de 1990. Durante esse intervalo, eles foram classificados como “menos que eficazes”.

1970 – Abbreviated New Drug Applications (ANDA) for DESI Drugs

1. A FDA introduziu *ANDAs* para medicamentos aprovados entre 1938 e 1962, que já tinham sido designados por um DESI como sendo eficazes. Esses exigiam testes de bioequivalência, mas não ensaios clínicos para comprovar a eficácia.
2. Fabricantes de novos medicamentos genéricos introduzidos após 1962 deveriam preencher um documento *NDA*, apresentando dados da literatura sobre a eficácia, além dos testes de bioequivalência. Os fabricantes de medicamentos inovadores achavam que poderiam impedir ou atrasar o lançamento de um genérico do seu produto, ao não publicar os estudos de eficácia desses medicamentos.

1974 – Congresso cria comissões para estudar problemas de equivalência química terapêutica

1. O Office of Technology Assessment (OTA) do Congresso Norte-americano criou uma comissão de nove especialistas para rever a relação entre equivalência química e terapêutica, bem como a capacidade da tecnologia disponível para determinar essa relação.

1977 – Primeira lista publicada de medicamentos terapeuticamente equivalentes

1. Essa lista fornecia os medicamentos comercializados, com seus respectivos fabricantes, que cumpriam as exigências da NDA e da ANDA.
2. Medicamentos dos quais não se esperavam problemas de bioequivalência eram designados como “A”, e aqueles com problemas documentados ou potenciais, eram classificados como “B”.

(Continua)

Tabela 12.1 Perspectiva histórica na regulamentação da qualidade dos medicamentos e da manipulação (*Continuação*)**1978 – Current Good Manufacturing Practices in Manufacture, Processing or Holding of Human and Veterinary Drugs (CGMP ou GMP)**

1. A FDA publicou estas regulamentações para auxiliar a garantir ao público o fornecimento de medicamentos de alta qualidade, puros e seguros, que tenham identidade, concentração, qualidade e pureza adequadas no momento do uso (11).
2. Isso dá ao FDA a autoridade para inspecionar instalações de fabricação e exige que os fabricantes tenham por descritos os procedimentos de controle de qualidade e programas de verificação da estabilidade.

1980 – Publicação da primeira edição anual do Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book)

1. Essa atualização dos medicamentos terapeuticamente equivalentes da FDA inclui a definição de termos como *equivalentes farmacêuticos e terapêuticos*, *biodisponibilidade* e *medicamentos bioequivalentes*.
2. Publicado anualmente, esse livro torna-se a base para a avaliação e seleção de medicamentos genéricos pelos farmacêuticos.

1984 – Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act

1. Eliminou o documento NDA e permitiu equivalentes genéricos de medicamentos após 1962, cujas patentes tinham sido expiradas, fossem comercializados por meio de *ANDAs*. Isso tornou mais fácil comercializar produtos genéricos.
2. As companhias farmacêuticas foram compensadas por ter sido assegurado o período de tempo de comercialização de medicamentos inovadores sob patente.

1992 – Questões do FDA do Compliance Policy Guide 7132.16 sobre manipulação em farmácias (14)

1. Reconhece que os farmacêuticos tradicionalmente têm manipulado medicamentos após recebimento de uma prescrição de um médico para um determinado paciente.
2. Declarando sua intenção de aplicar a FDCA com farmácias, a FDA considera ser fabricação sob pretexto de manipulação
3. Não considera as farmácias isentas das disposições da FDCA aprovadas para novos medicamentos.

1997 – Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) de 1997 (16)

1. Sec. 503 A. *Pharmacy Compounding* é adicionada à FDCA.
2. Codifica o direito dos farmacêuticos (e médicos) de manipular medicamentos, mas com algumas restrições, e isenta estes medicamentos manipulados do processo de aprovação de um novo medicamento conforme a FDCA.

2002 – Supremo Tribunal dos EUA julga o FDAMA sec. 503A. (6)

1. O tribunal sustenta que a proibição da publicidade e de oferta na Sec. 503 A. é uma restrição inconstitucional à liberdade de expressão comercial; não julga outras seções da FDAMA.
2. O tribunal afirma que o processo de aprovação de novos medicamentos da FDCA é importante e deve ser preservado.
3. O tribunal também afirma a importância da manipulação ao atender às necessidades do paciente; considera que exigir que medicamentos manipulados cumpram com o processo de aprovação da FDCA para um novo medicamento seria demasiado dispendioso e oneroso e, portanto, rejeita.

2002 – Questões do FDA do Compliance Policy Guide (CPG) 460.200 sobre manipulação farmacêutica (9)

1. Publicada em resposta à decisão da do Supremo Tribunal.
2. Contém a maioria dos itens do CPG de 1992, com exceção da disposição sobre publicidade e oferta.

2008 – Medical Center Pharmacy, et al.; V. Gonzales, et al.; U.S. District Court (15)

1. Sustenta que medicamentos manipulados, quando preparados para um paciente individual conforme a prescrição de um médico licenciado, estão eximidos das definições de novo medicamento da FDCA e afirma que a FDA não pode aplicar essa parte do CPG 460.200.

senta um breve esboço cronológico da regulamentação federal promulgada desde 1900. É importante observar que até mesmo com regulamentos rígidos, supervisão da FDA e rigorosos controles de processo por parte da indústria farmacêutica, problemas com os medicamentos fabricados ainda ocorrem; a FDA, a USP e outras agências e organizações publicam e postam nos seus *sites* na internet, listas atualizadas de medicamentos recolhidos.

2. Alguns dos mesmos problemas que afligiram a indústria farmacêutica são compartilhados por farmacêuticos na prática profissional, e os medicamentos manipulados não têm sido isentos de problemas de controle de qualidade. Vários incidentes graves ocorreram em 1990, alertando os farmacêuticos, a FDA e o público para alguns desses problemas. Tais acidentes ilustraram o que pode acontecer quando procedimentos adequados de manipulação e de controle não são utilizados. Em um caso, um farmacêutico preparou uma solução oftálmica de indometacina que não foi devidamente esterilizada e conservada; como resultado, 12 pacientes tiveram infecções oculares e dois pacientes tiveram o olho removido cirurgicamente (12,13). No segundo caso, uma farmácia hospitalar preparou soluções que deveriam ser esterilizadas para uso em uma unidade cirúrgica; elas foram contaminadas e dois pacientes morreram (12,13).
3. Estes incidentes obrigaram a FDA, com o seu papel na defesa da saúde pública, a estudar formas de abordar esses problemas, mas em cada um dos casos anteriores, os medicamentos foram manipulados em um hospital ou farmácia e, como indicado no início desse capítulo, a manipulação em farmácia é uma parte da prática profissional, uma função essencialmente regulada pelas leis estaduais, aplicadas por órgãos do governo estadual. A FDA regula a fabricação de medicamentos por meio da FDCA e tem perdido jurisdição sobre a prática profissional, a menos que a falsificação ou adulteração de medicamentos estejam envolvidas. Portanto, a partir de 1992, a FDA vem tentando expandir sua autoridade para incluir as preparações manipuladas como “novos medicamentos”, por meio da FDCA. Um *Compliance Policy Guide (CPG)* foi publicado, alegando que medicamentos manipulados estão sujeitos a certas disposições da FDCA (14). Essa interpretação ampliada de um *novo medicamento* não foi aceita (6,15), em grande parte, por razões práticas – há uma necessidade evidente de formas farmacêuticas individualizadas para pacientes, e a indústria farmacêutica não fabrica e não pode fabricar formas farmacêuticas especiais ou medicamentos com doses específicas às necessidades de um único paciente.
4. Para esclarecer a questão da jurisdição sobre medicamentos manipulados, a *Public Law 105-115, Section 127. Application of Federal Law to Practice of Pharmacy Compounding*, foi promulgada pelo Congresso dos Estados Unidos em 9 de novembro de 1997.
 - a. Esta Lei foi parte da FDAMA e acrescentou uma seção, Sec. 503 A. *Pharmacy Compounding*, à FDCA.
 - b. Embora a nova lei defendesse o direito dos farmacêuticos e médicos licenciados de manipular medicamentos, ela estabeleceu certas restrições. Algumas das disposições da FDAMA aplicadas aos farmacêuticos (e médicos) que manipulam medicamentos são brevemente resumidas aqui (16).
 - (1) Deve existir uma prescrição válida com base em uma relação estabelecida entre o paciente, um médico autorizado a prescrever e o farmacêutico.
 - (2) Quantidades manipuladas são limitadas àquelas prescritas para o paciente em uma prescrição individual e baseadas em um histórico de tais prescrições válidas (isto é, manipulação antecipatória limitada é permitida).
 - (3) As substâncias utilizadas na manipulação devem (i) cumprir com as especificações das monografias USP-NF e do capítulo sobre manipulação farmacêutica da USP, (ii) ser um componente de um produto aprovado pela FDA, ou (iii) estar em uma lista de substâncias aprovadas por um comitê da FDA.
 - (4) As substâncias utilizadas na manipulação não podem estar em uma lista publicada no *Federal Register* pela FDA, após terem sido retiradas do mercado, pois foram consideradas inseguras ou não eficazes.
 - (5) Medicamentos que são cópias de produtos comercialmente disponíveis não podem ser manipulados com regularidade ou em quantidades excessivas.
 - (6) Medicamentos não podem ser manipulados caso tenham sido identificados pela FDA como sendo muito difíceis de manipular, de modo que possa não ser seguro ou eficaz quando manipulado.
 - (7) O medicamento deve ser manipulado se (i) um Estado tem um acordo bilateral com a FDA referente a quantidades excessivas de medicamentos manipulados distribuídos para fora do estado, ou (ii) a quantidade enviada para fora do estado pelo manipulador não excede 5% das prescrições totais dispensadas pela farmácia.

- (8) O farmacêutico não pode anunciar ou promover a manipulação de um determinado medicamento ou classe de fármacos (16).
- c. *Western States Medical Center versus Shalala*
 - (1) Em 1998, um grupo de farmacêuticos desafiou a seção da nova lei que restringia o seu direito de anunciar os medicamentos, afirmando que esta violava a First Amendment, no que diz respeito à liberdade de expressão. O caso foi inicialmente ouvido no Tribunal Distrital em Nevada, EUA, que foi favorável para os requerentes, mas a decisão foi contestada pelo governo federal na *Ninth U.S. Circuit Court of Appeals*.
 - (2) Embora ambos os tribunais concordassem que a restrição de publicidade imposta pela lei violava o direito dos requerentes à liberdade de expressão comercial, o Court of Appeals decidiu também que a restrição à publicidade e divulgação na Seção 127 não poderia ser separada da parte principal da lei e, portanto, considerou inválidas todas as disposições sobre manipulação da FDAMA.
- d. *Thompson, Secretary of Health and Human Services et al. versus Western States Medical Center et al.*
 - (1) Em 26 de fevereiro de 2002, o governo federal recorreu da decisão do Tribunal de Circuito ao Supremo Tribunal dos Estados Unidos. Em 29 de abril de 2002, em uma decisão de 5 contra 4, o Supremo Tribunal considerou que as proibições de publicidade e divulgação da FDAMA constituíam uma restrição inconstitucional à liberdade de expressão comercial (6). Na opinião do tribunal, escrito por Justice O'Connor, foi achado que as restrições à liberdade de expressão eram mais extensas do que o necessário e que o governo poderia aplicar outras restrições, como para que os farmacêuticos não produzissem medicamentos em grandes quantidades, que usassem equipamentos de teste, que limitassem a quantidade que poderia ser manipulada àquela para atender uma prescrição já recebida ou que proibisse a venda de medicamentos manipulados no atacado para outras entidades estaduais licenciadas (6).
 - (2) Visto que o Supremo Tribunal não julgou a questão da separabilidade, a Seção 503a permaneceu sem alteração; em 10 de janeiro de 2008, o Fifth Circuit Federal Court of Appeals ouviu um caso que considerava essa questão, e até o momento da redação, uma decisão não havia sido tomada. (A completa redação da decisão do Supremo Tribunal, inclusive o parecer divergente, pode ser acessada no CD que acompanha este livro.)
- 5. Em maio de 2002, em resposta à decisão do Supremo Tribunal, a FDA publicou um novo *Compliance Policy Guides Manual*, Sec. 460.200 *Pharmacy Compounding* (CPG 460/220). Esse manual, enquanto não tem força de lei, destina-se a informar os funcionários da FDA e os indivíduos envolvidos com manipulação sobre a visão atual da FDA acerca da manipulação de medicamentos e do tipo de práticas que a mesma irá considerar como violação da FDCA.
 - a. O parágrafo introdutório na discussão começa da seguinte forma:

A FDA reconhece que os farmacêuticos têm tradicionalmente manipulado quantidades razoáveis de medicamentos de uso humano, após o recebimento de uma prescrição válida para um paciente específico a partir de um médico licenciado. Essa atividade tradicional não é o objeto desse manual (9).
 - b. Se a FDA considerar que a gama de atividades realizadas em uma farmácia coloca-a mais na categoria de indústria, e que existem violações significativas das regulamentações da FDCA sobre o novo medicamento, adulteração ou falsificação, a FDA irá adotar a legislação federal para essa prática. O manual lista nove itens que serão considerados na aplicação dessa determinação (9):
 - (1) Preparação de medicamentos em antecipação ao recebimento de prescrições, exceto em quantidades limitadas.
 - (2) Manipulação de medicamentos usando fármacos que foram retirados do mercado por razões de segurança. A FDA fornece uma lista desses fármacos no Apêndice A do *Compliance Guide*.
 - (3) Manipulação de medicamentos usando excipientes que não constam como aprovados pela FDA para uso em produtos farmacêuticos sem uma *investigational new drug application* (NDA).
 - (4) Aquisição e uso de fármacos que não possuem atestado de que o fármaco foi produzido em uma instalação registrada pela FDA.
 - (5) Recebimento, armazenagem ou uso de componentes que não estão em conformidade com as especificações oficiais (ou seja, especificações da USP ou NF).
 - (6) Uso de equipamentos de produção ou de controle para grande escala na manipulação.
 - (7) Manipulação de medicamentos para terceiros para revenda.

- (8) Manipulação de medicamentos que são essencialmente cópias de produtos industrializados aprovados pela FDA. Se a preparação varia levemente do produto aprovado pela FDA, a necessidade médica do paciente em particular para tal preparação deve ser documentada.
- (9) Falha para trabalhar em conformidade com as leis estaduais aplicáveis da prática farmacêutica (9)

(O texto integral deste documento está disponível no site da internet da FDA, <http://www.fda.gov>.)

- 6. Em agosto de 2006, em *Medical Center of Pharmacy et al. versus Gonzales et al.*, o Tribunal Distrital dos Estados Unidos reiterou que um medicamento manipulado preparado para um determinado paciente, com base em uma prescrição de um médico licenciado, não é um novo medicamento sob lei federal e que a FDA não pode fazer cumprir as disposições do CPG 460.000 que conflita com a decisão judicial (p. ex., tal decisão contraria o item acima (3) no CPG/FDA) (15). O tribunal declarou:

A política pública sustenta a isenção de medicamentos manipulados das definições de novo medicamento. Se os medicamentos precisassem ser submetidos ao processo de aprovação para um novo medicamento, os pacientes que necessitassem de prescrições individualizadas não seriam capazes de receber a medicação devido ao custo e tempo associados à obtenção da aprovação... Para a saúde pública é de interesse reconhecer a isenção para os medicamentos manipulados, os quais são criados com base em uma prescrição de médico licenciado para um paciente individual (15).

- 7. A FDA afirma continuamente que não é contra a manipulação de medicamentos e que só move ações de execução contra farmácias as quais julga serem produtoras de medicamentos sob o pretexto de farmácia de manipulação (17). Algumas farmácias e organizações farmacêuticas fazem objeção a essa caracterização, em especial quando a FDA afirma que todas as preparações manipuladas são “novos medicamentos” segundo a FDCA e que os materiais que não são aprovados pela FDA não podem ser usados na manipulação.

III.

RECOMENDAÇÕES PARA PROVER MEDICAMENTOS MANIPULADOS SEGUROS E EFICAZES

- A. Como é evidente a partir dessa perspectiva histórica, a linha exata que separa a manipulação da produção continua a ser controversa. Felizmente, todas as partes concordam que a prescrição de medicamentos manipulados por médicos para os pacientes é uma atividade necessária e importante na terapia medicamentosa moderna. Portanto, a tarefa de farmacêuticos e técnicos de farmácia é ser capaz de executar tal função de uma maneira que assegure aos pacientes medicamentos manipulados seguros e eficazes. Porém, os problemas com preparações manipuladas não aceitas continuarão a ser relatados. Vários exemplos são úteis para se observar e analisar.
 - 1. Em 23 de junho de 2002, em uma reportagem no *San Francisco Chronicle*, repórteres investigativos relataram uma lista de acidentes recentes de manipulação: 4.200 pacientes com câncer na Cidade do Kansas, Missouri, receberam agentes quimioterápicos diluídos; em Atlanta, quatro pacientes foram hospitalizados depois de tomar uma preparação manipulada para tireóide que estava em uma concentração 1.000 vezes maior do que a pretendida, e oito pacientes em Memphis tiveram lesões neurológicas devido a um erro de medicação em uma bomba implantada. Além disso, dois incidentes separados foram relatados com a contaminação por *Serratia* em soluções que eram destinadas à esterilização: em um dos incidentes, 38 pacientes receberam injeções espinhais contaminadas e três deles morreram (18).
 - 2. Em dezembro de 2002, o Centers for Disease Control and Prevention relatou que uma farmácia de manipulação na Carolina do Sul tinha preparado e dispensado suspensões injetáveis de acetato de metilprednisolona que estavam contaminadas com o fungo *Exophiala dermatitidis*. O relatório descreveu cinco casos de infecção causada por estas injeções; um paciente havia morrido. Uma inspeção na farmácia identificou uma autoclave que não funciona de forma adequada e uma série de práticas que não cumpriam com as recomendações para a preparação de produtos estéreis em farmácia, incluindo a falta de testes de esterilidade e o emprego de procedimentos de sala limpa inadequados (19).
 - 3. Em março de 2007, pelo menos duas pessoas morreram depois de receber colchicina intravenosa (IV) para dor, em uma clínica de dor de medicina alternativa. A colchicina é um fármaco que apresenta janela terapêutica reconhecidamente estreita. A solução IV tinha sido preparada em uma farmácia de manipulação e continha 4 mg/mL do fármaco, mas estava rotulada como contendo 0,5 mg/mL (20).
- B. Embora nós todos saibamos que os acidentes acontecem (p. ex., *To Err is Human* do U.S. Institute of Medicine), o padrão anterior de incidentes é claramente inaceitável. Ao analisar casos de aciden-

tes com medicamentos manipulados, foi observado que estes ocorrem por várias razões. Embora a maioria dos incidentes sejam verdadeiramente acidentes, o caso da cidade do Kansas descrito anteriormente foi uma exceção, em que um lucro maior foi o motivo por trás da dispensação intencional de preparações subpotentes de antineoplásicos. Nos outros casos, as causas, mesmo não intencionais, têm o mesmo resultado: medicamentos inseguros ou ineficazes sendo fornecidos aos pacientes. Algumas das causas identificadas são as seguintes:

1. Falta de conhecimento das normas aceitas, em especial na fabricação de preparações estéreis.
 2. Treinamento inadequado.
 3. Desconsideração das recomendações publicadas por controles ambientais ou procedimentos de manipulação.
 4. Erros matemáticos no cálculo das doses ou quantidades dos componentes da formulação ou da forma farmacêutica.
 5. Erros de pesagem ou medição.
 6. Seleção de excipientes inapropriada.
 7. Erros no processo da manipulação.
- C. Minimizar erros de manipulação envolve o emprego de princípios gerais de bom senso e de práticas específicas recomendadas.
1. É óbvio que os farmacêuticos e técnicos de farmácia precisam estar informados e serem cuidadosos ao mesmo tempo.
 - a. Eles precisam receber boa formação e treinamento para atuar nas suas respectivas áreas assim como uma educação continuada.
 - b. Ao optar por uma nova área ou especialidade da prática, eles devem ler e estudar a literatura científica, recomendações e normas disponíveis; obter treinamento de fontes bem respeitadas; estabelecer contato com diversos colegas; obter informações de uma variedade de organizações profissionais e agências governamentais e usar ambos o conhecimento científico básico e pensamento crítico para fazer bons julgamentos. As adições mais recentes nas normas da PCAB e nos procedimentos de acreditação fornecem uma boa oportunidade para os farmacêuticos aprenderem as normas mais atuais de boas práticas para a manipulação e um mecanismo para avaliar a sua própria prática em relação a essas normas.
 - c. Farmacêuticos e técnicos de farmácia precisam reconhecer suas limitações e nunca se engajar em atividades para as quais não possuam o nível necessário de especialização.
 2. Também existem técnicas e práticas específicas que foram encontradas para reduzir a potencialidade de erros, em especial aqueles que atingem o paciente.
 - a. Ao fazer cálculos matemáticos:
 - (1) **Anote** cada passo com **as unidades**.
 - (2) Tenha muito cuidado com os pontos decimais.
 - (3) Solicite a verificação por um colega independente quando possível. A característica essencial dessa técnica é a palavra *independente*. Isso significa que, em vez de mostrar o seu cálculo e solicitar que ele verifique se está correto, você deve apresentar o problema e solicitar a sua resolução. Em seguida, compare as respostas.
 - b. Para as atividades de pesagem e medida e de seleção dos componentes, use no mínimo o sistema de auto *triple-check*, o qual tem sido defendido por muitos anos, e sempre que possível, solicite a verificação por um colega.
 - c. Tenha muito cuidado ao usar fármacos potentes, aqueles com limites terapêuticos estreitos, agentes antineoplásicos e eletrólitos. Tenha especial cuidado quando manipular medicamentos para pacientes vulneráveis, como pacientes pediátricos e geriátricos. Verifique, re-verifique e reverifique!
 - d. Tenha consciência de cada passo no processo de manipulação. Se você achar que está usando uma quantidade incomum de um componente, procure uma verificação independente para confirmar a quantidade que está empregando.
 - e. Rotule itens para as etapas intermediárias e tenha um rótulo preparado com antecedência para a preparação final. Use a regra dos 5 segundos – nada pode ficar por mais de 5 segundos sem um rótulo.
 - f. Seja organizado.
 - g. Utilize procedimentos de controle de qualidade e, quando possível, tenha as preparações manipuladas analisadas por um laboratório independente.
 3. Use procedimentos bem documentados, os quais incluem o registro da fórmula padrão e registro da manipulação e, quando aplicáveis, procedimentos operacionais padrões escritos. Esses são recomendados e discutidos nos Capítulos <795>, <1.075> e <1.163> da USP.

- a. O Capítulo <795> afirma que o registro de fórmula padrão deve incluir o nome, a concentração e a forma farmacêutica da preparação, a quantidade ou número de doses, todos os componentes com as respectivas quantidades, qualquer equipamento especial necessário, instruções explícitas de manipulação, recipientes para dispensação e orientações para o armazenamento, prazo de validade e testes de controle de qualidade. Um exemplo de registro de fórmula padrão é mostrado na Figura 12.1, e o seu uso é ilustrado em cada um dos exemplos de prescrições dados nos capítulos sobre formas farmacêuticas deste livro.
- b. O registro da manipulação deve conter o nome e concentração da preparação, um número para vincular esse registro ao registro de fórmula padrão, a quantidade ou número de doses preparadas, a data de preparação e de validade, o número controle ou da prescrição, a lista de todos os componentes utilizados com a quantidades, nome do fabricante, número de lote e prazo de validade de cada um, os resultados dos testes de controle de qualidade (como os pesos de cápsulas, o pH dos líquidos aquosos, etc.), e a identificação da pessoa que preparou e da pessoa que revisou ou aprovou as etapas da manipulação. Um exemplo de registro da manipulação é mostrado na Figura 12.2, e o seu uso é ilustrado em cada um dos exemplos de prescrições dados nos capítulos sobre formas farmacêuticas deste livro.
- c. Procedimentos operacionais padrão (POPs) são recomendados para todos os procedimentos significativos realizados na farmácia. Eles são usados tanto como documentos para treinamento de pessoal como para garantir que os procedimentos são realizados em tempo hábil, uniforme e de maneira consistente. Um exemplo de POP é mostrado na Figura 12.3 para testar uma balança de torção Classe III. Muitas vezes, os POPs são usados em conjunto com uma folha de registro de processo. No exemplo, o principal POP é usado com a folha de registro de teste da balança apresentada na Figura 14.1, no Capítulo 14 deste livro. A farmácia pode escrever seus próprios POPs, mas os exemplo também estão disponíveis por meio de fontes como o *International Journal of Pharmaceutical Compounding*.

IV.

ETAPAS A SEREM SEGUIDAS NO PROCESSO DE MANIPULAÇÃO

A seguir encontram-se as etapas básicas a serem empregadas ao manipular medicamentos pela primeira vez. Isso pressupõe que tanto o registro de fórmula-padrão (Figura 12.1) quanto o registro da manipulação (Figura 12.2) estão sendo escritos nesse momento. Cada vez que o medicamento é preparado, o registro de fórmula padrão deve ser seguido e o registro da manipulação deve ser completado. As recomendações aqui apresentadas são um conjunto de informações obtidas a partir do (i) *Good Compounding Practices Applicable to State Licensed Pharmacies*, (ii) *ASHP Technical Assistance Bulletin on Compounding Nonsterile Products in Pharmacies*, e (iii) Capítulos <795>, <1.075> e <1.163> da USP.

1. Leia e interprete com atenção uma prescrição ou ordem de medicação. Pode ser necessário ou útil consultar o médico prescritor e o paciente sobre a intenção da preparação e as preferências ou limitações do paciente.
2. Observe qualquer informação inexistente ou confusa; esclareça, reúna e adicione essa informação na prescrição.
3. Execute as seguintes etapas e registre as informações sobre o registro da fórmula padrão e/ou registro da manipulação.
 - a. Verifique a dose, posologia, forma farmacêutica e via de administração quanto à adequação.
 - b. Determine todos os componentes da preparação com base na disponibilidade e nas considerações sobre a forma farmacêutica prescrita (p. ex., matéria prima *versus* forma farmacêutica, forma sal/base do fármaco).
 - c. Verifique as informações sobre a compatibilidade e estabilidade dos diversos componentes e das associações dos mesmos na formulação e determine o recipiente para dispensação, condições de armazenamento e prazo de validade. Se houver qualquer problema a este respeito, consulte o médico para resolver tais questões.
 - d. Execute os cálculos necessários. Inclua as quantidades dos componentes pesados ou medidos nas etapas intermediárias ao fazer diluições.
 - e. Liste os nomes e as quantidades de todos os componentes na folha de registro da fórmula padrão. Isso inclui as substâncias ativas e excipientes (p. ex., veículos, solventes, bases de pomada e de supositórios, agentes emulsificantes e indutores de viscosidade, agentes de levigação, aromatizantes, corantes, tampões e conservantes).
 - f. Resgate e consulte as fichas de segurança de todos os componentes da formulação e determine se algum equipamento de proteção pessoal especial é necessário.
 - g. Escolha e inspecione os equipamentos para a manipulação. Todos os equipamentos e aparelhos devem estar limpos e funcionando corretamente.

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO**NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO:****QUANTIDADE:****USOS TERAPÊUTICOS/CATEGORIAS:****COMPONENTES:****REGISTRO DA FORMULAÇÃO ID:****VIA DE ADMINISTRAÇÃO:**

Componente	Quantidade	Descrição física	Solubilidade	Função

COMPATIBILIDADE, ESTABILIDADE E PROCEDIMENTOS DE PREPARAÇÃO ESPECIAIS:

(com referências, quando disponíveis)

CONDIÇÕES DE ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO RECOMENDADOS:**DATA DE VALIDADE:**

(com referências, quando disponíveis)

CÁLCULOS:**MSDS* E EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL RECOMENDADO:****EQUIPAMENTOS ESPECIAIS (SE NECESSÁRIO):****PROCEDIMENTO DE MANIPULAÇÃO:****DESCRIÇÃO DO PRODUTO FINAL:****TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE:****INFORMAÇÃO DO RÓTULO:**

(conteúdo do produto e rótulos auxiliares)

INSTRUÇÕES PACIENTE/RESPONSÁVEL/EQUIPE DE SAÚDE:**DOCUMENTO DE FÓRMULA PADRÃO PREPARADO POR:****VERIFICADO POR:****DATA:****VERSÃO:****PÁGINA ____ DE ____****Figura 12.1** Exemplo de registro de fórmula-padrão.

*N. de T. Material Safety Data Sheets (MSDS) ou Ficha de Segurança de Material é um documento contendo informações de uma determinada substância. Um importante componente da segurança do trabalho que se destina a fornecer os procedimentos para a manipulação de substâncias de maneira segura, e inclui informações como dados físicos (ponto de fusão, ponto de ebulição, etc), toxicidade, efeitos sobre a saúde, primeiros socorros, reatividade, armazenamento, eliminação, equipamento de proteção, manipulação e descarte.

FÓRMULA-PADRÃO					
NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO:					
QUANTIDADE:		DATA DA PREPARAÇÃO: dia/mês/ano		DATA DE VALIDADE: dia/mês/ano	
DADOS DA FORMULAÇÃO ID:			NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO:		
COMPONENTES USADOS:					
Componente	Quantidade	Nº do Lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/ medido por:	Verificado por
DADOS DE CONTROLE DE QUALIDADE:					

Figura 12.2 Exemplo de registro da manipulação.

- h. Determine e redija o procedimento de manipulação com base nos componentes e equipamentos disponíveis e na forma farmacêutica prescrita.
 - i. Determine os procedimentos de controle de qualidade que serão utilizados para essa preparação.
 - j. Se possível, tenha um colega para verificar todos os cálculos e procedimentos quanto à adequação e à exatidão. O registro da fórmula padrão deve trazer identificado tanto a pessoa que a preparou como a que a revisou.
4. Lave as mãos e use um avental limpo ou outra vestimenta de proteção e luvas descartáveis.
 5. Reúna os componentes, equipamentos, aparelhos e recipiente de dispensação necessários. Registre os nomes, as quantidades, os fabricantes, números de lote e prazos de validade de todos os componentes no registro da manipulação (primeiro, confira a identidade dos componentes por meio do sistema de tripla verificação).
 6. Usando as técnicas recomendadas e os procedimentos de manipulação escritos no registro de fórmula padrão, manipule a preparação. Se qualquer alteração no processo for necessária, documente-a no documento de registro da manipulação (segunda verificação da identidade dos componentes).
 7. Inspeção a preparação acabada e realize os procedimentos de controle de qualidade. Anote os resultados no registro da manipulação.
 - a. A inspeção visual da preparação deve ser feita sempre.

NOME DA FARMÁCIA	
Página 1 de ____ POP 001.1	
<p>Título: (p. ex., teste de uma balança de torção)</p> <p>Número/ revisão: (p. ex., 001.1, o que seria POP Número 1, Versão 1)</p> <p>Finalidade: (p. ex., para garantir que a balança utilizada na manipulação atenda ou exceda os limites de tolerância para uma balança de torção Classe III, conforme especificado no Capítulo (1.176) da USP, Prescription Balance and Volumetric Apparatus. Isso é necessário para assegurar que os componentes pesados nas prescrições manipuladas estejam dentro da faixa de $\pm 5\%$ da massa desejada.)</p> <p>Responsabilidade: (p. ex., quem irá realizar o procedimento e quem irá aprovar o procedimento ou tomar medidas corretivas em caso de falha de procedimento ou teste.)</p> <p>Equipamentos/materiais necessários: (p. ex., marca e modelo da balança e dos pesos padrões.)</p> <p>Frequência: (p. ex., primeira segunda-feira de cada mês.)</p> <p>Processo: (p. ex., usar folha de registro de processo anexa; para esse caso, ver Figura 14.1.)</p>	
<p>Referência: (se aplicável)</p>	
Escrito por:	Data:
Conferido/aprovado por:	Data:

Figura 12.3 Exemplo de procedimento operacional padrão (POP).

- b. Realize medições quando for possível e adequado (p. ex., o peso das cápsulas, medida de pH, peso ou volume final em comparação com os valores teóricos).
8. Acondicione a preparação no recipiente de dispensação.
9. Rotule o recipiente, incluindo os rótulos auxiliares recomendados.
10. Verifique novamente todo o trabalho. Limpe todos os equipamentos e guarde todas as matérias primas no almoxarifado (terceira verificação da identidade dos componentes da formulação).
11. Documente qualquer informação adicional e assine ou rubrique a prescrição e a folha de registro da manipulação.
12. Entregue o produto ao paciente ou cuidador com o aconselhamento adequado e verifique quanto à compreensão do uso da preparação pelo mesmo.
13. Em todos os casos, o usuário-paciente deve ser instruído a observar qualquer mudança na preparação que possa indicar instabilidade física, degradação química ou crescimento microbiano; o paciente deve entrar em contato com o farmacêutico, caso haja dúvidas ou preocupações. Se houver qualquer problema com a preparação manipulada, medidas corretivas devem ser tomadas: recolha a preparação, investigue o motivo da falha e, depois de encontrar uma solução para o problema, reformule a preparação. Informe o médico sobre o problema e as medidas corretivas tomadas. Se a formulação foi preparada de acordo com uma monografia da USP, o farmacêutico deve submeter uma *USP Monograph Experience Reporting Form* (3). Documente todas essas atividades.

Referências

1. National Association of Boards of Pharmacy. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. Mount Prospect, IL: Autor, 2007; 207.
2. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 1075 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 500–503.
3. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo <795> 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 315–319.
4. Pharmacy Compounding Accreditation Board. PCAB Standards with compliance indicators. Washington, DC: Autor, 2006; 26–27.
5. Subramaniam V, Sokol G, Zenger V, et al. Survey of drug products compounded by a group of community pharmacies: Findings from a Food and Drug Administration study. Rockville, MD: Food and Drug Administration, 2002.
6. Thompson, Secretary of Health and Human Services, et al. *v.* Western States Medical Center et al. 535 U.S. 2 (2002).
7. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533–543.
8. National Association of Boards of Pharmacy. Model rules for the practice of pharmacy. Mount Prospect, IL: Author, 2007.
9. Food and Drug Administration. Compliance policy guide, Capítulo 4, Sec. 460.200. Pharmacy compounding. Rockville, MD: Autor, Maio de 2002.
10. Fink JL, Marquardt KW, Simonsmeier LM, eds. Pharmacy law digest, 26th rev. St. Louis: Facts and Comparisons, Inc., 1995; DC-3–DC-4.
11. Vadas EB. Stability of pharmaceutical products. Em: Gennaro AR, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 19^a ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1995; 639.
12. Bloom MZ. Compounding in today's practice. *Am Pharm* 1991; 31: 31–37.
13. Conlan MF. Compounding versus manufacturing. Where is the line? *Drug Topics* 1992; 136: 46–51.
14. Food and Drug Administration. Compliance policy guide, Capítulo 32—Drugs general (7132.16). Rockville, MD: Autor, março 16, 1992; 1.
15. Medical Center Pharmacy, et al. *v.* Gonzales, et al. U.S. Western District of Texas Court (agosto 30, 2006).
16. Public Law 105–115. Section 127. Application of Federal Law to Practice of Pharmacy Compounding.
17. Foxhall K. FDA says it's not against compounding. *Drug Topics* 2007; <http://www.drugtopics.com/drugtopics/content/printContentPopup.jsp?id=461195>. Acessado em outubro de 2007.
18. Hallissy E, Russell S. Who's mixing your drugs? Bad medicine: Pharmacy mix-ups a recipe for misery; some drugstores operate with very little oversight. *San Francisco Chronicle*, June 23, 2002; A-1.
19. Centers for Disease Control and Prevention. *Exophiala* infection from contaminated injectable steroids prepared by a compounding pharmacy— Estados Unidos, julho – novembro 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 1109–1112.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Deaths from intravenous colchicine resulting from a compounding pharmacy error— Oregon and Washington, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56(40): 1050–1052.

Seleção, Armazenamento e Manuseio de Equipamentos e Matérias-Primas para Manipulação

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Instalações de manipulação e equipamentos

Matérias-primas para manipulação

Condições de armazenamento de matérias-primas e medicamentos

Recipientes e tampas

Manipulação segura de fármacos e produtos químicos na farmácia

Fornecedores de fármacos e substâncias químicas, equipamentos para manipulação, materiais de acondicionamento e suporte técnico

I. INSTALAÇÕES DE MANIPULAÇÃO E EQUIPAMENTOS

A. Exigências legais

As exigências mínimas quanto aos equipamentos e às instalações para manipulação nas farmácias são normalmente estabelecidas por leis estaduais de prática farmacêutica. Em uma determinada época, essas leis tinham exigências muito específicas, como número mínimo de metros quadrados da farmácia, número e tipo de equipamentos de mistura, medida e pesagem, tipo e até mesmo títulos de livros de referência obrigatórios, etc. Atualmente, a maioria das leis estaduais segue as recomendações da NABP (*Model Rules for the Practice of Pharmacy*) a qual contém declarações mais gerais como “área de tamanho suficiente” para permitir a manipulação adequada e segura e “a farmácia deve utilizar equipamentos e suprimentos necessários de maneira que seja a mais adequada aos interesses dos pacientes atendidos” (1). Consulte os estatutos de seu estado para obter mais informações aplicáveis ao local de sua prática.

B. Padrões profissionais para instalações e equipamentos necessários à manipulação de medicamentos não estéreis

Os Capítulos <795> Pharmaceutical Compounding-Non Sterile Preparations e <1.075> Good Compounding Practices da USP trazem seções sobre equipamentos e instalações para manipulação de medicamentos não estéreis. Esses capítulos não fazem distinção entre a manipulação feita em farmácias e em consultórios médicos, clínicas ou hospitais. Embora eles não forneçam listas específicas sobre equipamentos necessários (p. ex., balanças, grais, provetas), eles abordam aspectos sobre instalações e equipamentos de maneira geral (2,3). A *ASHP Technical Assistance Bulletin on Compounding Nonsterile Products in Pharmacies* tem uma seção similar dedicada a instalações e equipamentos para a manipulação de medicamentos não estéreis (4).

1. Instalações para manipulação (2 – 4)

- a. A área de manipulação deve ser de tamanho adequado e projetada para o tipo de manipulação que será realizada. Se possível, o local deve ser separado de outras atividades da farmácia ou da prática profissional. Ambos os capítulos da USP e a *ASHP Technical Assistance Bulletin* dão ênfase especial em assegurar que a localização e a área sejam suficientemente adequadas para o armazenamento, manipulação, acondicionamento e rotulagem, de modo a minimizar a poeira e partículas em suspensão e evitar a contaminação cruzada e a mistura de matérias-primas ou preparações durante a manipulação.
- b. A instalação, incluindo a área de armazenamento, deve ser mantida limpa e organizada, com coleta regular e apropriada de resíduos e de lixo.
- c. Ela deve ter boa iluminação, ventilação e controle de temperatura de modo a atender às condições de armazenamento estabelecidas nas monografias da USP e FDA e nas recomendações do fabricante de fármacos e produtos químicos armazenados e utilizados na instalação.
- d. A instalação deve possuir um lavatório com água potável quente e fria, sabonete para as mãos e detergente, secador a ar ou toalhas descartáveis, os quais serão usados na lavagem das mãos, vidraria e outros equipamentos da manipulação.
 - (1) A água potável deve cumprir com as exigências da *National Primary Drinking Water Regulations* da *Environmental Protection Agency* (EPA), tal como consta na 40 CFR Part 141.
 - (2) A água potável é aceitável para a lavagem das mãos, vidrarias e equipamentos de manipulação, mas não deve ser usada como matéria-prima na preparação de medicamentos. A água purificada USP deve ser utilizada nas preparações não estéreis e na limpeza dos equipamentos. Para exigências da água para preparações estéreis, consulte o Capítulo 15 deste livro e monografias da USP sobre água.

2. Equipamentos de manipulação (2 – 4)

- a. O equipamento para a manipulação deve apresentar desenho e tamanho adequado ao uso pretendido.
- b. As superfícies dos equipamentos que entram em contato com as matérias-primas ou preparações manipuladas, não devem ser reativas, aditivas ou sortivas para que a pureza das preparações não seja comprometida durante a manipulação e acondicionamento.
- c. Todos os equipamentos utilizados na manipulação (incluindo dispositivos de análise utilizados para verificar a concentração e as propriedades das matérias-primas e produtos acabados) devem ser rotineiramente inspecionados, limpos, mantidos e checados para o desempenho esperado. Eles devem ser utilizados em conformidade com as recomendações do fabricante. Os dispositivos utilizados para a realização de medidas ou análise devem ser calibrados periodicamente, e os registros referentes a essas atividades devem ser conservados. É altamente recomendável que procedimentos operacionais padrões (POPs) sejam redigidos e utilizados para todos equipamentos de manipulação e de análise.
- d. Os equipamentos devem ser armazenados de forma adequada a fim de mantê-los em bom estado de limpeza e livres de contaminação. Pouco antes de serem usados, eles devem ser inspecionados e imediatamente após seu uso devem ser limpos.

C. Recomendações e exigências para a manipulação de produtos estéreis

As normas para os equipamentos e instalações para manipulação de produtos estéreis são muito mais específicas. Para obter informações sobre esse assunto, Consulte o Capítulo 32 deste livro e o Capítulo <797> da USP.

- D. A seguir, é apresentada uma lista modesta de equipamentos que servirão às necessidades da manipulação de medicamentos não estéreis. Sempre que necessário, descrições, usos e limitações são fornecidos. O Material complementar *on-line* traz uma excelente apresentação audiovisual sobre o uso de balanças e de muitos dos equipamentos listados aqui.

1. Balanças

Para descrições detalhadas sobre balanças, suas especificações e os cuidados de manutenção e uso, consulte o Capítulo 14, Seleção e uso de equipamentos de pesagem e medida, e o Material complementar *on-line*.

2. Vidrarias volumétricas

Para obter as especificações e descrições de provetas e outras vidrarias volumétricas, consulte o Capítulo 14 e o Material complementar *on-line*.

3. Graís e pistilos



Grais e pistilos (vidro, Wedgwood e cerâmica).

- a. Graís de cerâmica Wedgwood* são duráveis e disponíveis em vários tamanhos: 2, 4, 8, 16 e 32 onças**. São fabricados com a superfície interna rugosa, ideal para a redução do tamanho das partículas e o preparo das emulsões nas quais o atrito é desejável. Devido ao seu interior poroso, esse tipo de gral não deve ser utilizado para fármacos que manchem, que estejam em pequenas quantidades, ou que sejam muito potentes ou perigosos; cuidados especiais devem ser tomados para a limpeza desses graís de cerâmica, para evitar a contaminação cruzada de preparações futuras. As superfícies rugosas dos graís de cerâmica tornam-se lisas com o uso continuado. Quando isso ocorre alguns farmacêuticos trituram areia lavada ou esmeril no gral, a fim de tornar a superfície novamente rugosa, porém, o uso deste procedimento é limitado.
 - b. Graís de porcelana estão disponíveis nos mesmos tamanhos que os de cerâmica Wedgwood. Eles têm uma superfície mais branca, vítrea e apresentam menor eficiência de atrito que os de cerâmica Wedgwood, além de ser menos duráveis.
 - c. Graís de cerâmica são similares aos Wedgwood; apresentam superfície de trabalho interna rugosa e, portanto, têm aplicações e precauções similares. Eles estão disponíveis em tamanhos que variam de 2 até 32 onças. Como os graís de porcelana, eles são menos duráveis que os graís Wedgwood.
 - d. Graís de vidro transparente apresentam a superfície interna lisa e não porosa, o que os torna úteis para triturar fármacos que apresentam cor. Devido a sua superfície lisa, esses graís não são tão eficientes quanto os de cerâmica e Wedgwood na redução do tamanho das partículas de pós e especialmente de cristais duros, mas são úteis para o preparo de soluções e suspensões e para a diluição de cremes em loções. Eles não são eficientes para o preparo de emulsões, pois é difícil conseguir o atrito adequado. São preferíveis para a trituração de fármacos potentes e devem sempre ser usados para triturar fármacos perigosos. Como os de cerâmica Wedgwood, eles estão disponíveis em tamanhos que variam de 2 a 32 onças.
 - e. Para obter a máxima eficiência, use pistilos que sejam adequados ao tipo e tamanho dos correspondentes graís.
4. Espátulas
- a. Espátulas de aço inoxidável com cabos de madeira ou plástico são disponíveis em vários tamanhos, com lâminas de 3 a 12 polegadas*** de comprimento. É importante utilizar o tamanho e o tipo apropriado para a tarefa.
 - (1) As espátulas menores são utilizadas para a manipulação de substâncias secas, remoção de materiais de outras espátulas ou dos lados do gral e do pistilo, e para a levigação de pequenas quantidades de pós sobre pedras ou blocos para pomadas ou pastas.
 - (2) As espátulas maiores são usadas para manipular grandes quantidades de materiais. Espátulas com lâminas de 8 a 12 polegadas são preferidas para levigação de quantidades moderadas a grandes de fármacos ou para mistura ou espatulação de pomadas.

*N. de T. Do inglês, *wedgwood mortars*. Tipo de cerâmica produzida por Josiah Wedgwood e seus sucessores no final do século XVIII, na Inglaterra, nas fábricas Wedgwood.

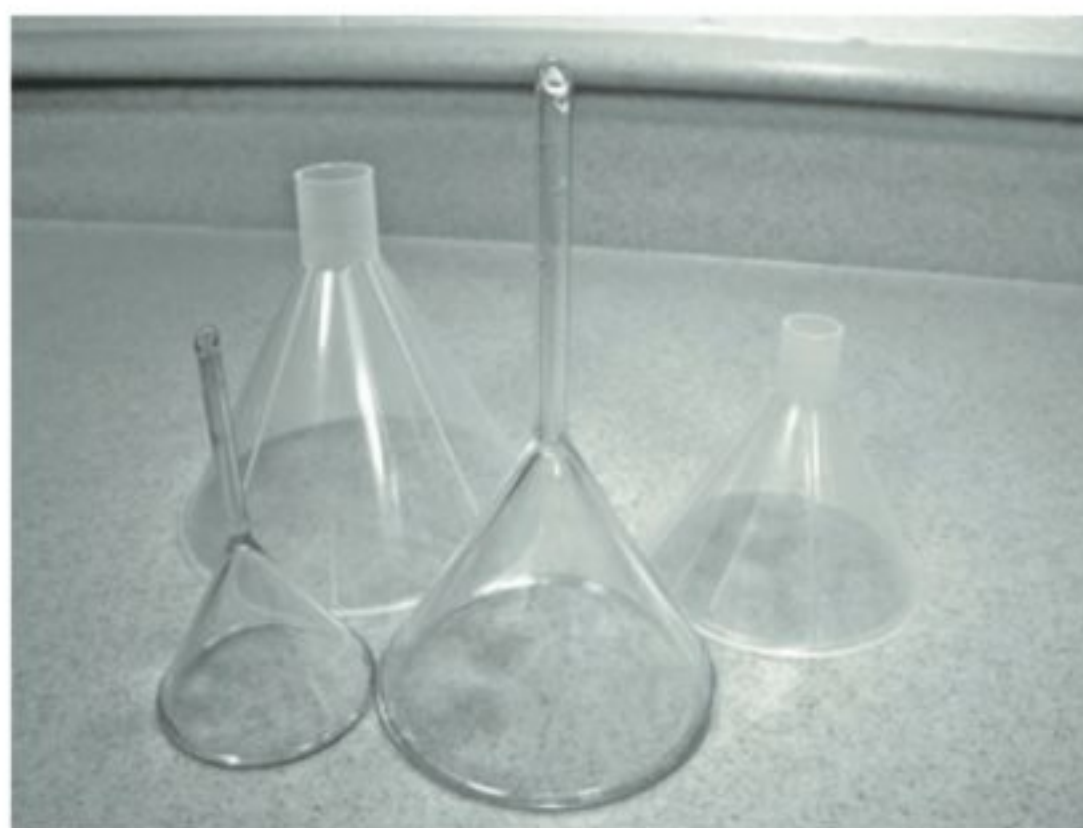
**N. de T. 1 onça = 28,349 gramas.

***N. de T. 1 polegada = 2,54 cm.



Espátulas

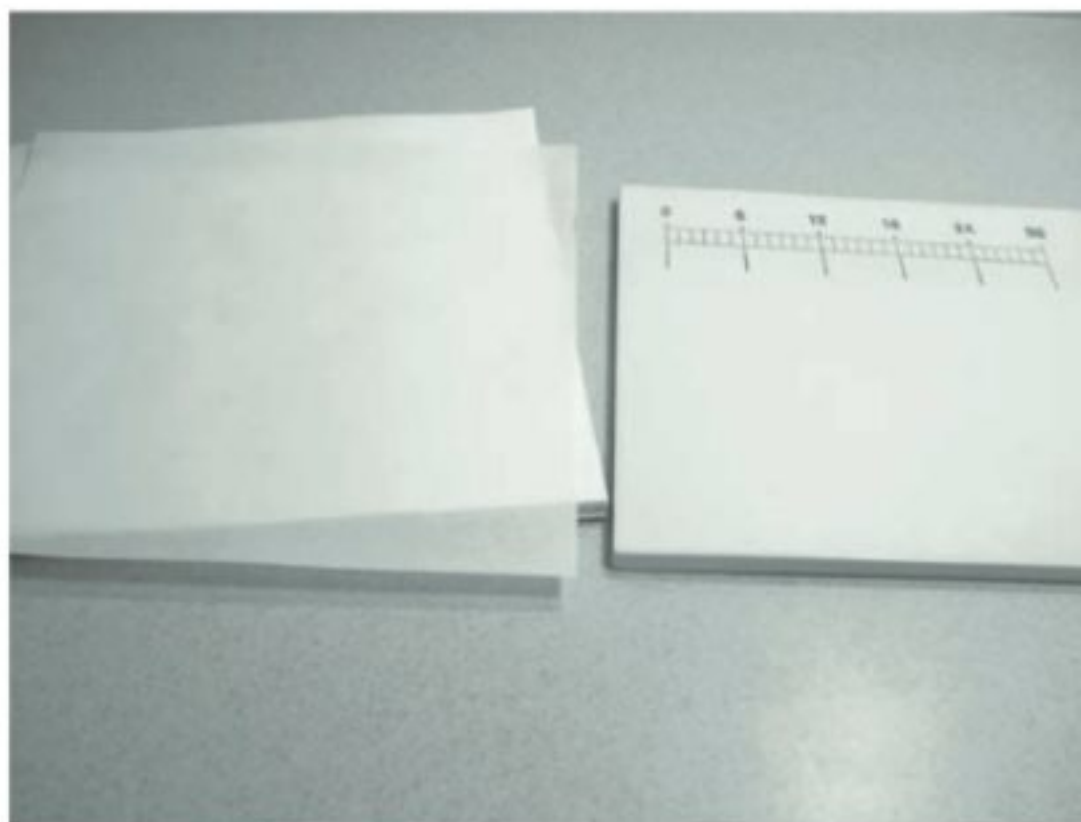
- (3) Espátulas especiais desse tipo com lâminas angulares também são disponíveis.
- b. Espátulas pequenas de níquel ou aço inoxidável de lâmina dupla, às vezes chamadas de microespátulas, são úteis para a retirada de pequenas quantidades de substâncias e fármacos de suas embalagens. Elas não são usadas para levigação.
 - c. Espátulas de borracha endurecida ou de aço inoxidável recobertas com teflon, de 4 e 6 polegadas, são **unicamente** usadas **para fins específicos**: na manipulação de fármacos e substâncias químicas, como o iodo, que reagem com o metal. Em geral não possuem a flexibilidade necessária para a levigação e a espatulação de pomadas.
 - d. Espátulas de borracha flexível, às vezes chamadas de *rubber policeman* ou *rubber scrapers**, possuem um raspador largo, retangular e flexível, de borracha ou plástico, e um cabo de madeira ou plástico. São úteis para remover o material da superfície interna do gral durante a transferência do produto para o material de acondicionamento.
5. Funis estão disponíveis tanto em vidro quanto em plástico e possuem uma ampla variedade de capacidades e com diversos comprimentos e diâmetros.



Funis de plástico e vidro.

- a. Funis com diâmetros e hastes estreitos são utilizados para a transferência de soluções de um recipiente para outro. São também utilizados com papel-filtro na filtração de soluções. **Não tente usá-los para a transferência de suspensões ou emulsões espessas para um recipiente de mistura ou acondicionamento, pois o furo ao longo da haste de vidro entupirá, e você terá um grande inconveniente!**

*N. de T. Conhecida como pão-duro ou lambe-lambe.



Blocos e pedras de pomada.

- b. Funis para pós apresentam hastes curtas e mais largas. Eles são úteis para a transferência de pós de grais e outros recipientes de mistura para frascos de dispensação e de estoque de materiais. Dependendo da viscosidade do líquido, também podem ser usados para transferir suspensões e emulsões a partir do recipiente de mistura para outros recipientes.
 - c. Podem ser úteis ao transferir grandes quantidades de pó ou líquidos, chamados de funis de enchimento.
 - 6. Pedras e blocos de pomada
 - a. Pedras de pomada
 - (1) Embora sejam chamadas de pedras de pomada, devido a sua utilização como uma superfície para levigação e espatulação na manipulação de pomadas, esse material também pode ser utilizado como superfície limpa e dura no enchimento manual de cápsulas e para o rolamento de materiais semissólidos, na preparação de supositórios e pastilhas.
 - (2) Algumas pedras de pomada têm uma superfície rugosa de um lado para facilitar a redução do tamanho das partículas no momento da levigação dos pós para pomadas. Cuidados devem ser tomados para evitar que materiais insolúveis em água (corantes, alcatrão, etc.) entrem nos poros dessa superfície, pois sua limpeza é difícil e os resíduos podem contaminar futuras preparações.
 - b. Blocos de pomadas*
 - (1) Blocos para pomada são materiais convenientes, uma vez que a folha de cima é usada e descartada, economizando o tempo de limpeza.
 - (2) Apresentam algumas limitações. São molhadas por líquidos, incluindo a fase aquosa de cremes, soluções aquosas que devem ser incorporadas nas bases de pomadas, e mesmo líquidos viscosos como o coaltar. Pedras de pomada são preferíveis nessas situações.
 - 7. Bastões de vidro são úteis para agitação de preparações líquidas. Espátulas não devem ser usadas como bastões de vidro.
 - 8. Béqueres Pyrex ou outros béqueres resistentes ao calor são encontrados em vários tamanhos de 10 mL a 4 L. Os tamanhos mais comuns utilizados na manipulação são de 50 mL, 100 mL, 150 mL, 250 mL, 400 mL, 600 mL e 1.000 mL. Estes são descritos no Capítulo 14.
 - 9. Erlenmeyers Pyrex ou outros erlenmeyers resistentes ao calor também são encontrado em diversos tamanhos, desde 25 mL até 6 L. Eles são úteis no preparo de soluções, pois o conteúdo do frasco pode ser facilmente misturado por agitação manual e há menos risco de derrame do que quando béqueres são utilizados. Por outro lado, é mais difícil adicionar matérias-primas em um Erlenmeyer devido ao estreito orifício do frasco.
 - 10. Cadinhos de evaporação e cápsulas de porcelana são úteis para o aquecimento de bases de supositórios e de pomadas. Eles também podem ser utilizados como recipientes para água para banhos-maria.
 - 11. Moldes de supositório e trociscos
 - a. Moldes de supositório de alumínio ou plástico descartáveis são necessários para preparar supositórios por fusão. Estes são descritos e ilustrados no Capítulo 31, Supositórios.

*N. de T. Do inglês *ointment pads*.

- b. Moldes de trociscos de plástico descartáveis são descritos no Capítulo 26, Cápsulas, pastilhas e outras formas farmacêuticas sólidas de uso oral.
- 12. Equipamentos de proteção individual (EPI), incluindo aventais ou jalecos, óculos de segurança e luvas descartáveis, devem estar disponíveis e ser usados quando necessário durante a manipulação. Ao manusear alguns fármacos e produtos químicos, o uso de máscaras respiratórias é recomendado. Essas máscaras protegem as pessoas da exposição por inalação. Essas máscaras são disponíveis em uma variedade de modelos, fornecendo um amplo grau de proteção e conforto ao usuário; algumas fornecem proteção contra aerossóis. Selecione um modelo ou modelos que seja aprovado pelo *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH). Uma máscara cirúrgica não proporciona proteção necessária (5).
- 13. Papel ou tiras para medida do pH: São disponíveis para medida em várias faixas de pH a um preço nominal baixo; são essenciais para monitorar a qualidade nas preparações que contêm água.
- 14. Papéis-filtros de vários tamanhos.
- 15. Dispositivo de corte como tesouras e lâminas de corte.
- 16. Caneta para marcar.
- 17. Escovas de vários tamanhos e formas para a limpeza de vidrarias graduadas e funis.
- 18. Termômetros
 - a. É necessário um termômetro de laboratório para monitorar e ajustar a temperatura dos banhos-maria e de líquidos e semissólidos fundidos, quando isso for requerido durante a manipulação.
 - b. Termômetros são requeridos para monitorar a temperatura do ambiente nas áreas de dispensação, manipulação e de armazenamento, incluindo refrigeradores e *freezers*. Os modelos disponíveis também permitem medir a umidade relativa do ar e alguns têm recursos de memória que armazenam as temperaturas mínima e máxima durante períodos especificados. Alguns modelos têm sistemas de registro que produzem uma carta impressa da temperatura em uma base contínua.
- 19. Dispositivos de aquecimento
 - a. Micro-ondas
 - (1) Como dispositivo de aquecimento, o forno de micro-ondas é conveniente, seguro e rápido.
 - (2) Esses fornos trabalham com o princípio da alternância de polaridade, assim não aquecem substâncias apolares como vaselina e algumas ceras e óleos. Tal desvantagem pode ser superada usando o forno de micro-ondas para aquecer água em cadinhos de porcelana ou béqueres; esses podem ser usados como banho-maria para o aquecimento ou fusão de materiais apolares.
 - (3) Os fornos de micro-ondas podem desenvolver “pontos quentes” que podem causar o superaquecimento e a degradação das matérias-primas.
 - b. Placas de aquecimento



Placa de aquecimento com agitador magnético.

- (1) As placas de aquecimento constituem fontes de calor rápidas e diretas, porém exigem um monitoramento cuidadoso para evitar o superaquecimento ou queima das maté-

rias-primas. Ao aquecer uma preparação na qual se deve ter um cuidadoso controle da temperatura e se a temperatura desejada for igual ou menor que 100°C, o emprego de um banho-maria pode ser preferível.

(2) Algumas placas de aquecimento são disponíveis com agitação magnética, podendo ser muito úteis.

c. Banho-maria

Um banho-maria pode ser improvisado usando dois béqueres ou recipientes similares, resistentes ao calor, de diferentes tamanhos. A água é adicionada ao recipiente maior e este é aquecido em uma chapa de aquecimento ou em um forno de micro-ondas. O material a ser fundido ou aquecido é colocado no recipiente menor e este então é colocado dentro do maior contendo a água quente.

20. Refrigeradores (incluindo o compartimento de congelamento) que manterá as temperaturas conforme especificado pela USP.
21. Se produtos estéreis forem manipulados, um equipamento especial (como capela de fluxo laminar) é necessário. Os equipamentos e o ambiente especializado necessários para tal tipo de prática são discutidos no Capítulo 32, Princípios gerais da manipulação de formas farmacêuticas estéreis e no Capítulo (797) da USP.
22. Uma grande variedade de outros equipamentos úteis é disponível. As decisões sobre aquisição e utilização de um equipamento em particular dependem da quantidade e tipo de manipulação executada e das circunstâncias econômicas da prática profissional. Exemplos de outros tipos de equipamentos são listados a seguir.
 - a. Tamises, tanto individuais como em conjunto e com diferentes tamanhos de malhas, são disponíveis a um baixo custo. Eles são úteis para a obtenção de pós com uma determinada faixa granulométrica, quando aspectos de uniformidade do produto final e conforto para uso pelo paciente são exigidos.
 - b. Dispositivos de agitação magnética. Uma combinação de placa de aquecimento e agitador é mais versátil, mas também é mais cara.
 - c. Banhos-maria termostatizados, que oferecem grande conveniência, especialmente se as formulações que são preparadas exigem temperaturas constantes, cuidadosamente controladas.



Banho-maria termostatizado.

- d. Uma fonte de homogeneização, como um homogeneizador manual ou uma misturador.
- e. Batedeiras.
- f. Sistemas de gral e pistilos eletrônicos como o *Topitec Electric Ointment Mixer* e o *Unguator Mixing System*. Esses sistemas são projetados para misturar suspensões, pomadas e géis diretamente em recipientes especiais. Visto que são sistemas fechados, o manipulador é protegido da exposição às matérias-primas durante o processo da mistura.
- g. Um pHmetro. Ele oferece conveniência e exatidão, mas é mais caro que o papel indicador de pH. pHmetros são disponíveis em modelos de bancada e portáteis; alguns também medem a temperatura em graus Celsius.

- h. Capelas de contenção, isoladores de processos* e capelas de exaustão de gases. Estes fornecem proteção contra a exposição às matérias-primas, como pós e materiais particulados, vapores e gases. Dependendo da quantidade e do tipo de manipulação realizada, um equipamento deste tipo pode ser necessário nas instalações da farmácia. Cabines de segurança biológica são utilizadas para a proteção contra fármacos perigosos na manipulação de produtos estéreis.
- i. Equipamentos de enchimento de cápsulas (encapsuladeiras), que vão desde encapsuladeiras manuais muito simples de cerca de US\$ 20 até encapsuladeiras automáticas que custam mais de US\$ 5.000. Elas podem ser adquiridas de fornecedores de equipamentos para farmácias de manipulação**.
- j. Moinhos de rolo para pomadas, que conduzem à obtenção de produtos homogêneos e com partículas bem finas. Esse equipamento é bastante caro, custando geralmente alguns milhares de dólares, então você precisa ter uma demanda grande de pomada para o seu uso ser economicamente viável.
- k. Para farmácias que desejarem realizar as análises de suas matérias-primas, fármacos ou produtos acabados, vários tipos de equipamentos analíticos, desde determinadores do ponto de fusão até espectrofotômetros, são disponíveis.

II.

MATÉRIAS-PRIMAS PARA MANIPULAÇÃO

A. Definições e abreviaturas para os vários graus das matérias-primas

1. As definições apresentadas a seguir são citadas a partir da NABP *Model State Pharmacy Act* (6). O capítulo <795> da USP e a Lei Federal 21 CFR 210.3(b)(7) – (8) têm definições similares.
 - a. “Substâncias ativas são substâncias, produtos químicos ou outros componentes destinados ao diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção de doenças em seres humanos ou outros animais ou para uso como suplementos nutricionais” (6).
 - b. “Substâncias adicionadas*** são matérias-primas necessárias para a obtenção do medicamento, não sendo pretendida ou esperada uma resposta farmacológica em seres humanos ao serem administradas isoladamente na quantidade ou concentração contida em uma única dose do medicamento manipulado. O termo ‘substância adicionada’ é usualmente usado como sinônimo para ‘substâncias inativas’, ‘excipientes’ e ‘matérias-primas farmacêuticas’” (6).
 - c. “Componente” é qualquer substância ativa ou excipiente destinado ao uso na manipulação de um medicamento incluindo aqueles que não podem aparecer em tal produto” (6).
 - d. A lei federal mencionada acima define uma substância inativa ou excipiente como qualquer componente de um medicamento que não seja a substância ativa. O *Center for Drug Evaluation and Research* da FDA mantém um banco de dados que fornece informações de todos os excipientes (nome, concentração ou quantidade, forma farmacêutica, etc.) para todos aqueles presentes em medicamentos aprovados pela FDA. Essas informações estão disponíveis no site www.fda.gov/cder, e podem ser usadas como um guia para a escolha apropriada de excipientes e de suas quantidades nas formulações.
2. Designações de graus para as matérias-primas
 - a. USP: a matéria-prima é certificada para atender ou exceder as especificações prescritas na edição atual da USP.
 - b. NF: a matéria-prima é certificada para atender ou exceder as especificações prescritas na edição atual da NF.
 - c. FCC: a matéria-prima é certificada para atender ou exceder as especificações constantes na edição atual do *Food Chemical Codex*.
 - d. ACS: a matéria-prima é certificada para atender ou exceder as especificações listadas na edição atual do *Reagent Chemicals*, publicada pela *American Chemical Society*.
 - e. AR: também conhecido como *grau reagente analítico*; é o grau de substâncias químicas de alta pureza que são aceitáveis para procedimentos analíticos.
 - f. Purificada: uma designação dada para as substâncias de qualidade superior, para as quais não existem especificações oficiais.
 - g. CP: também conhecida como *quimicamente pura*, esta designação é aplicada às substâncias mais refinadas do que o grau técnico, mas para as quais apenas uma parte das informações analíticas é disponível.

*N. de T. Do inglês, *glove boxes*. Sistemas de manipulação de produtos em caixa fechada com luvas de manipulação. Proporcionam um ambiente isolado e seguro para manipulação de materiais perigosos.

**N. de T. No Brasil, existem vários fornecedores de encapsuladeiras manuais e automáticas apresentando custo variável.

***N. de T. Do inglês, *added substances*.

- h. Técnica: também conhecida como *grau comercial*, esse grau é dado para as substâncias de qualidade comercial ou industrial.
- i. Grau alimentício: esse grau é dado às substâncias que foram liberadas para uso em alimentos.
- j. Grau cosmético: essa designação pode ser dada às substâncias aprovadas para uso em cosméticos.

B. Seleção de componentes a granel para manipulação

É da responsabilidade do farmacêutico escolher matérias-primas de qualidade, apropriadas para medicamentos manipulados. Várias fontes fornecem recomendações para essa tarefa.

1. Os capítulos <795> e <1.075> da USP, *ASPH Technical Assistance Bulletin on Compounding Nonsterile Products in Pharmacies*, e *NAPB Good Compounding Practices Applicable to State Licensed Pharmacies* fornecem recomendações similares quanto à seleção das matérias-primas (2 – 4,7).
 - a. O grau preferido para manipulação é o USP ou NF.
 - b. Se um componente USP ou NF não for disponível, o farmacêutico deve usar o julgamento profissional na seleção de uma fonte alternativa para que a segurança e a pureza do mesmo sejam asseguradas. Graus recomendados incluem AR, ACS e FCC.
 - c. Quando possível, as substâncias ativas usadas na manipulação devem ser produzidas em instalações registradas pela FDA.
 - (1) Muitos fornecedores de fármacos e substâncias para manipulação já incluem em seus catálogos que seus produtos estão em conformidade com as exigências da cGMPs (*current Good Manufacturing Practices*) e que suas instalações são inspecionadas e registradas pela FDA.
 - (2) O Capítulo <795> da USP afirma: “Para qualquer substância utilizada na manipulação não adquirida de um fabricante registrado, o farmacêutico deve estabelecer a pureza e a segurança por meios razoáveis, o qual pode incluir uma análise do lote, a idoneidade do fabricante ou confiabilidade da fonte” (2). Isso inclui solicitar um certificado de análise ao fornecedor.
 - d. Matérias-primas para manipulação podem não estar listadas na relação da FDA de componentes retirados ou removidos do mercado por questões de segurança.
2. A FDA tem manifestado seu ponto de vista sobre a questão da aceitabilidade das matérias-primas para manipulação por meio do *Compliance Policy Guide for Pharmacy Compounding*. Neste documento, a FDA afirma que “reconhece que os farmacêuticos tradicionalmente têm manipulado extemporaneamente quantidades razoáveis de medicamentos de uso humano, após o recebimento de uma prescrição válida para um determinado paciente, a partir de um médico licenciado. Essa atividade tradicional não é assunto desse documento” (8). O documento discute a preocupação da FDA com farmácias que praticam a manipulação fora do modo tradicional usando grandes quantidades de matérias-primas a granel para produzir grandes quantidades de medicamentos e fornecê-los a pacientes e médicos com base apenas em um “remoto” relacionamento profissional. A FDA considera esse tipo de atividade como fabricação (área de aplicação da FDA) em vez de manipulação e tem prevenido que aplicará ações contra farmácias que usam essa prática; ele dá nove fatores que serão levados em consideração na aplicação dessa determinação. Quatro deles tratam de matérias-primas para manipulação:
 - a. Uso de fármacos que foram retirados do mercado por questões de segurança. (A lista desses fármacos é incluída no Apêndice A do *Compliance Policy Guide for Pharmacy Compounding*. Uma vez que essa lista é atualizada de tempos em tempos, a mais atual deve ser consultada. Ela está disponível no site da internet da FDA, www.fda.gov/cder/pharmcomp/default.htm [acessado em agosto de 2007]).
 - b. Uso de substâncias ativas que não são componentes de produtos aprovadas pela FDA.
 - c. Uso de substâncias ativas sem a garantia de que elas foram fabricadas em uma instalação registrada no FDA.
 - d. Uso de componentes que não atendem às exigências dos compêndios oficiais (8).

C. Medicamentos industrializados como matérias-primas para manipulação

Medicamentos industrializados, como comprimidos, cápsulas ou injeções muitas vezes são utilizadas como fonte de matérias-primas para manipulação. Isso é ilustrado nos Exemplos de Prescrição do Capítulo 25, Pós (Exemplos de Prescrição 25.5 e 25.6); Capítulo 26, Cápsulas, pastilhas e outras formas farmacêuticas sólidas de uso oral (Exemplos de Prescrição 26.2, 26.3, 26.5 e 26.7); e do Capítulo 28, Suspensões (Exemplos de Prescrição 28.5 e 28.6).

1. Para ser usado como ingrediente na manipulação, o medicamento industrializado deve vir em uma embalagem que contenha o número do lote e deve estar dentro do prazo de validade (2).
2. Certas formas farmacêuticas sólidas não devem ser trituradas e usadas como matérias-primas para a manipulação.
 - a. Formas farmacêuticas de liberação controlada ou com revestimento entérico são especialmente formuladas ou revestidas para produzir certos perfis de liberação desejados ou requeridos. O esmagamento do produto pode destruir essas características.

- b. Alguns fármacos são colocados em cápsulas ou são formulados em comprimidos revestidos com polímeros ou açúcar com o objetivo de mascarar o sabor desagradável, proteger a boca ou a garganta de irritações ou os dentes da coloração. O esmagamento desses comprimidos ou o esvaziamento do conteúdo das cápsulas para usá-los como matérias-primas para manipulação destrói essa proteção.
- c. Comprimidos sublinguais ou bucais podem conter fármacos que exijam uma via de administração especial para a obtenção da atividade terapêutica.
- d. Existem várias fontes de informação sobre medicamentos de uso oral que não devem ser triturados; consulte uma das fontes dadas a seguir antes de utilizar uma forma farmacêutica oral como matéria-prima para manipulação.
 - (1) O periódico *Hospital Pharmacy* publica periodicamente uma lista de formas farmacêuticas sólidas orais, que não devem ser trituradas. Essas listas podem ser adquiridas no site <http://www.factsandcomparisons.com/Products> (acessado em maio de 2007).
 - (2) O apêndice do *Lexicomp's Pediatric Dosage Handbook* contém uma lista de comprimidos e cápsulas que não podem ser triturados ou alterados.
 - (3) Muitas vezes, os documentos sobre um medicamento em particular (p. ex., a bula do produto) também contêm tal informação.
- 3. Uma atenção especial deve ser dada à manipulação de fármacos perigosos (tais como agentes quimioterápicos, antivirais e hormônios) ao usá-los como matéria-prima para a manipulação. Luvas descartáveis devem ser usadas, e precauções devem ser tomadas, tais como o uso de máscara para retenção de partículas, isolador de processos (*glove box*), capela de contenção de pós, ou cabine de segurança biológica. Esse tipo de contenção de pós é ilustrado no Exemplo de Prescrição 25.6 do Capítulo 25. Neste exemplo, os comprimidos são colocados em um saco plástico fechado e cuidadosamente esmagados com um pistilo, cuidando para que o saco plástico não seja rompido.
- 4. Deve-se ter cuidado ao selecionar produtos injetáveis como matéria-prima para outras vias de administração.
 - a. Alguns produtos de uso injetável usam pró-fármacos para aumentar a solubilidade da substância ativa. Esses pró-fármacos podem ou não serem terapeuticamente ativos quando usados por outras vias de administração. Por exemplo, se o pró-fármaco é um éster, esterases devem estar presentes no sítio de administração para que o fármaco exiba atividade.
 - b. Alguns fármacos que são eficazes quando administrados pela via parenteral podem não ser eficazes pela via oral ou tópica. Isso pode ser causado por fatores como inativação pelo efeito de primeira passagem, degradação no trato gastrointestinal ou falta de absorção no intestino, quando o medicamento é administrado oralmente, ou pela falta de absorção através da pele ou mucosas, quando administrado pela via tópica.
- 5. O farmacêutico deve considerar todos esses fatores ao optar pelo uso de um medicamento industrializado na manipulação. A bula deve ser sempre consultada para a obtenção de informações úteis a partir do fabricante do produto.

III.

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DE MATÉRIAS-PRIMAS E MEDICAMENTOS

- A. Todos os fármacos, produtos químicos, medicamentos e preparações devem ser armazenados e distribuídos em condições que satisfazem ou excedem as especificações da USP-NF. Isso inclui o transporte desses artigos ao consumidor (9).

Nota: Os Capítulos <795> e <1.075> da USP utilizam o termo *preparação* para as formas farmacêuticas manipuladas para distingui-las de medicamentos, os quais são formas farmacêuticas industrializadas (2,3).

B. Definições de temperaturas de armazenamento

As temperaturas de armazenamento definidas na *General Notices* da USP são dadas a seguir (9). As temperaturas são dadas em graus Celsius primeiramente, seguidas pelas temperaturas em graus Fahrenheit, entre parênteses.

- 1. Congelador: entre -25° e -10° (-13° e 14°).
- 2. Frio: não superior a 8° (46°).
- 3. Geladeira: termostaticamente controlada entre 2° e 8° (36° e 46°) (ver 5 – Temperatura fria controlada).
- 4. Fresco: entre 8° e 15° (46° e 59°). Um material que deve ser armazenado em lugar fresco pode ser armazenado e distribuído sob refrigeração, a menos que outro modo seja especificado.
- 5. Temperatura fria controlada: termostaticamente controlada entre 2° e 8° (36° e 46°) com oscilações permitidas entre 0° e 15° (32° e 59°), enquanto a temperatura cinética média (TCM, definida em 12.) não exceder 8° (46°). Se o rótulo do fabricante admite, picos transitórios até 25° (77°) são permitidos desde que não excedam 24 horas ou as instruções do fabricante.

6. Temperatura ambiente: a temperatura ambiente na sala.
7. Temperatura ambiente controlada: termostaticamente controlada entre 20° e 25° (68° e 77°), com oscilações permitidas entre 15° e 30° (59° e 86°) e picos transitórios de até 40° (104°), desde que a TCM não exceda 25° (77°) e os picos não ultrapassem 24 horas. Picos acima de 40° são permitidos se o fabricante orientar para isso. Um material que deve ser armazenado em temperatura ambiente controlada pode ser armazenado e distribuído em um local fresco, a menos que o contrário seja recomendado.
8. Morno: 30° a 40° (86° a 104°).
9. Calor excessivo: acima de 40° (104°).
10. Proteção contra congelamento: proteger de temperaturas abaixo de 0° (32°).
11. Lugar seco: local onde, na temperatura ambiente controlada, a umidade relativa média não excede 40% ou umidade equivalente em outras temperaturas. A determinação da temperatura e umidade relativa pode ser baseada em medidas reais no local de armazenamento ou em condições climáticas relatadas. É baseada em não menos do que 12 medidas, igualmente espaçadas, durante uma estação, um ano, ou período de armazenamento do produto. Valores de umidade relativa podem ser de até 45%, desde que a umidade relativa média seja de 40% ou menos (9).
12. Temperatura cinética média (TCM): é uma temperatura calculada que conduz à aproximadamente a mesma degradação do medicamento que ocorreria se ele fosse submetido a várias temperaturas. É calculada utilizando uma equação que deriva da equação de Arrhenius e fornece um valor que é ligeiramente superior à média aritmética simples (10). A definição e a equação de TCM são apresentadas no Capítulo (1.150) da USP, Estabilidade farmacêutica, e a equação com um exemplo de cálculo é dado no Capítulo (1.160) da USP, Cálculos farmacêuticos, e no Capítulo 7 deste livro. A TCM calculada é utilizada para os ajustes necessários nos equipamentos de controle da temperatura da área da farmácia ou do local de armazenamento, incluindo refrigeradores usados para armazenar medicamentos. Se as temperaturas nessas áreas são mantidas dentro dos intervalos especificados, a TCM não precisa ser calculada.
13. Condições de armazenagem não especificadas: quando as condições de armazenamento não são fornecidas nas monografias oficiais ou bulas dos medicamentos, o produto deve ser armazenado em temperatura ambiente controlada e protegido da umidade, frio, calor excessivo e, quando necessário, da luz (9).

IV. RECIPIENTES E TAMPAS

- A. O *General Notices* da USP fornece as definições de tipos de recipientes utilizados para o acondicionamento e armazenamento de fármacos, produtos químicos, excipientes farmacêuticos, medicamentos e preparações manipuladas. (Por definição da USP, a tampa é considerada parte do recipiente.) Informações adicionais específicas para manipulação podem ser encontradas na seção Packaging and Drug Preparation Containers do Capítulo (1.075) da USP; vários capítulos da USP, descritos após, também trazem as exigências e especificações dos recipientes.
- B. **Algumas normas e recomendações de recipientes são de natureza geral**
 1. O recipiente deve ser limpo e não deve interagir química ou fisicamente com o produto contido nele (3,9).
 2. O material do recipiente não deve alterar a quantidade, concentração ou pureza do produto ou preparação (3,9).
 3. Os recipientes não devem ser colocados diretamente no chão, mas sim armazenados e manuseados de forma a evitar a contaminação e facilitar a inspeção do estoque e da limpeza da área. Os recipientes devem ser armazenados de modo que os mais antigos sejam usados primeiro.
- C. Quando as especificações são apresentadas nas monografias oficiais, elas não se aplicam apenas aos produtos produzidos pelo fabricante, mas também aos medicamentos dispensados pelo farmacêutico.
- D. **Descrição dos tipos oficiais de recipientes**
 1. Recipiente bem fechado: um recipiente bem fechado fornece proteção contra a entrada de sólidos estranhos, ou a saída de seu conteúdo sob condições normais (9).
 2. Recipiente perfeitamente fechado: a maioria dos fármacos, substâncias químicas e preparações farmacêuticas são armazenados em recipientes perfeitamente fechados. A *General Notices* da USP define um recipiente perfeitamente fechado como aquele que fornece proteção contra “contaminação por sólidos, líquidos ou vapores estranhos, perda de material e eflorescência, deliquescência ou evaporação sob condições normais ou habituais de manipulação, transporte, armazenamento e distribuição, sendo capaz de ser fechado perfeitamente após abertura” (9). As especificações quanto à permeação de umidade de recipientes bem fechados e perfeitamente fechados são fornecidas no Capítulo (671) da USP; Containers – Performance Testing (11).

3. Recipiente resistente à luz: protegem o material ou produto dos efeitos da luz (9). As especificações para a percentagem máxima de transmissão de luz e os detalhes dos testes para recipientes resistentes à luz são apresentados no Capítulo <671> da USP (11). Quando um material opaco externo ou cartolina é usado pelo fabricante para proteger o produto da luz como parte do material de embalagem, ele não deve ser removido antes da dispensação (9).
4. Recipiente hermético: é considerado o tipo de recipiente mais seguro. É impermeável ao ar ou qualquer outro gás em condições normais (9).

E. Informações fornecidas na USP sobre recipientes para dispensação

1. Os Capítulos <660> Containers-Glass e <661> Containers-Plastic da USP contêm informações sobre os vários materiais utilizados para a obtenção de recipientes para medicamentos e sobre os testes físicos e químicos utilizados para determinar a sua aceitabilidade para essa finalidade.
2. O Capítulo <671> da USP descreve o teste de transmissão de luz e as especificações para recipientes resistentes à luz, assim como as especificações quanto à permeação de umidade para recipientes bem fechados e perfeitamente fechados. Também estabelece as especificações de permeação de umidade para recipientes de prescrição de unidades múltiplas e únicas e de recipientes de dose unitária. Para a dispensação normal em recipientes de unidades múltiplas, o farmacêutico não precisa ter amplo conhecimento sobre as especificações de transmissão de luz e permeação de umidade, pois as empresas que vendem tais recipientes especificam o seu tipo. É importante adquirir recipientes de dispensação e materiais de embalagem de fontes confiáveis.
3. Exigências e recomendações para reembalagem
 - a. A USP tem vários capítulos que abordam o tema da reembalagem feita pelas farmácias. Se o estabelecimento estiver reembalando medicamentos ou contratando um serviço de reembalagem, é essencial que o farmacêutico tenha conhecimento sobre as especificações dos tipos de materiais e recipientes utilizados.
 - b. O Capítulo <681> da USP; *Repacking into Single-unit Containers and Unit-dose Containers for Nonsterile Solid and Liquid Dosage Forms* (novo na USP 31) e capítulos <1.136> *Packaging-Unit-of Use* e <1.146> *Packaging Practice-Repackaging a Single Solid Oral Drug Product* foram escritos especificamente para a prática da dispensação. Eles contêm exigências e recomendações práticas sobre a seleção de materiais de acondicionamento, rotulagem, equipamentos, estabelecimento de prazos de validade e manutenção de registros para as farmácias que reembalam em recipientes de unidade única ou de dose unitária (como os *blisters*) e em embalagens personalizadas de medicamentos para o paciente (embalagens mnemônicas). Embora os detalhes das especificações para reembalagens estejam além do escopo deste texto, qualquer farmácia envolvida nesse tipo de prática deve ter conhecimento e seguir essas importantes recomendações.
4. Embora a maioria dos farmacêuticos não precise ser especialista em todos os aspectos técnicos dos materiais de embalagem e recipientes, eles devem estar informados sobre as especificações e exigências que impactam suas práticas específicas. Eles têm responsabilidade de selecionar rigorosamente fornecedores de recipientes de armazenamento e dispensação, devem ser cautelosos quanto às especificações de embalagens e conhecer as condições de armazenamento necessárias para todos os fármacos, substâncias químicas, preparações e produtos armazenados em seu local de prática e dispensados aos pacientes.
5. Embalagem, armazenagem e recipientes para produtos estéreis são discutidos no Capítulo 32, Princípios gerais da preparação de produtos estéreis e no Capítulo <797> da USP.

V.

MANIPULAÇÃO SEGURA DE FÁRMACOS E PRODUTOS QUÍMICOS NA FARMÁCIA

- A. Em 1970, o Congresso norte-americano aprovou o *Occupational Safety and Health Act* (Título 29 do U.S. Code). Esta lei criou uma agência de regulamentação, a *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA), que faz parte do U.S. Department of Labor, e uma ramificação de pesquisa, informação, educação e treinamento, o *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), que está inserido no *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), do *Department of Health and Human Services*. Embora essas duas agências trabalhem por diferentes meios (ou seja, aplicação vs. educação), o objetivo de ambas é promover e garantir a saúde e a segurança dos trabalhadores no local de trabalho (12,13).
- B. Embora muitas pessoas pensem na OSHA em termos de regulamentos de segurança de construção e industrial (p. ex., dispositivos de segurança para equipamentos nas fábricas e capacetes em locais de construção), essa instituição é encarregada de proteger a saúde e a segurança de todos os trabalhadores. Uma maneira na qual realiza isso nas farmácias, hospitais, clínicas, ambientes de cuidados de saúde, laboratórios de faculdades de farmácia, entre outros, é no estabelecimento e aplicação do *Hazard Communication Standard* (HCS). Em *Guidelines for Employer Compliance*, a OSHA diz o seguinte a respeito do HCS:

O *Hazard Communication Standard* (HCS) é baseado em um conceito simples de que os trabalhadores têm ambos a necessidade e o direito de saber dos perigos e das identidades dos produtos químicos a que estão expostos durante o trabalho. Eles também precisam conhecer as medidas de proteção que estão disponíveis para prevenir os efeitos adversos. O HCS é designado a fornecer aos trabalhadores as informações de que necessitam (14).

- C. O HCS atribui aos fabricantes e importadores a responsabilidade de avaliar os riscos dos produtos químicos que produzem e distribuem. Os fabricantes, importadores e distribuidores são obrigados a divulgar as informações sobre o risco e as medidas de proteção adequadas para a utilização dos produtos químicos. Isso deve ser feito por meio da rotulagem dos recipientes dos produtos químicos e por escrito da forma mais explícita nas MSDSs*, as quais devem ser fornecidas com os primeiros carregamentos de qualquer produto químico adquirido. A OSHA é muito clara que a avaliação dos riscos dos produtos químicos é técnica e complexa e, portanto, empregadores e trabalhadores que utilizam os produtos químicos não são obrigados a fazer avaliações de risco. Os perigos físicos (como inflamabilidade ou potencial explosivo) e riscos à saúde (como irritações ou danos aos tecidos, efeitos carcinogênicos e teratogênicos, etc.) devem ser avaliados pelos fabricantes e comunicados por eles aos usuários (14,15).
- D. Empregadores (e farmacêuticos responsáveis) também têm responsabilidades no âmbito do HCS. Eles são encarregados da designação, estabelecimento, documentação e acompanhamento de um programa que vai proporcionar aos empregados e às pessoas que os supervisionam, as informações e proteções necessárias para manipular os produtos químicos utilizados em seus locais de trabalho específicos com segurança. O *Guidelines for Employer Compliance* da OSHA, o qual é disponível no sítio da internet, é uma excelente fonte para o estabelecimento de um programa desse tipo. Embora uma discussão completa sobre este assunto esteja além do escopo deste livro, é útil para se familiarizar com os temas gerais abordados nas diretrizes da OSHA:
 1. Esteja familiarizado com o papel da HCS. (A OSHA publica um panfleto, *Chemical Hazard Communication*, que está disponível em seu escritório.)
 2. Identifique o pessoal responsável pelas atividades iniciais e contínuas.
 3. Identifique e mantenha uma lista dos produtos químicos perigosos no local de trabalho.
 4. Elabore e implemente um programa de comunicação por escrito para o local de trabalho. Ele deve incluir a forma como a instalação satisfaz as seguintes exigências:
 - a. Etiquetas de perigo em todos os recipientes de produtos químicos.
 - b. Ficha de dados de segurança.
 - c. Informações e treinamento dos empregados (informações adicionais sobre o treinamento são disponíveis na publicação no 2254 da OSHA, preparada pelo *OSHA's Training Institute*).
 - d. Outras exigências (14).

Usuários (nesse caso, farmacêuticos e técnicos de farmácia) e outros responsáveis que podem estar expostos a produtos químicos (p. ex., limpeza e trabalhadores de liberdade privada) também são responsáveis pelo manuseio e descarte desses produtos no local de trabalho. Para executar tal função, todos os usuários devem ser informados sobre as vias de exposição do corpo, tipos de risco oferecidos à saúde pelos produtos químicos, precauções especiais para manuseio de fármacos perigosos, informações dadas nos rótulos das embalagens e fichas de segurança e medidas cautelares.

1. Vias de exposição
 - a. Inalação: uma via muito comum em que substância química pode entrar no organismo é por meio da inalação de um produto químico que é misturado no ar circundante. Para evitar esse tipo de exposição, o pessoal deve tomar cuidado no momento da trituração, mistura e transferência de pós de fármacos e produtos químicos; solventes voláteis devem estar contidos em recipientes perfeitamente fechados, sempre que possível, mesmo durante o processo de manipulação. Produtos químicos que podem ser transportados pelo ar devem ser usados unicamente em áreas bem ventiladas e, quando as circunstâncias exigirem, utilize respiradores, isoladores de processos, capelas de contenção e capelas de exaustão de gases.
 - b. Ingestão: a segunda via na qual uma substância pode entrar no organismo é através da boca. A ingestão de substâncias químicas é usualmente feita sem conhecimento e intenção. Ocasionalmente, uma pessoa ingere uma substância química por engano com um alimento ou bebida. Entretanto, a ingestão de substâncias químicas ocorre principalmente por meio de alimento ou bebida contaminada. Portanto, comer e/ou beber não é permitido em um laboratório de farmácia. Em laboratórios devem ser utilizados jalecos ou outro vestuário de

*N. de T. Do inglês *Material Safety Data Sheets* ou Fichas de Dados de Segurança dos Materiais

proteção, e as mãos devem ser lavadas com frequência durante a manipulação de medicamentos e produtos químicos e antes de sair do laboratório ou da farmácia.

- c. Absorção: a terceira via pela qual uma substância entra no organismo é através da pele. Solventes orgânicos e alguns produtos químicos podem ser absorvidos diretamente pela pele. Alguns produtos químicos causam irritações ou danos aos tecidos por meio do contato direto com a pele, olhos, fossas nasais e de outras membranas acessíveis do corpo. Para se proteger da absorção acidental ou contato superficial, vista um vestuário de proteção individual adequado, como luvas, jalecos ou roupas de proteção; use óculos para proteger seus olhos.

2. Tipos de danos à saúde causados por produtos químicos

Embora a OSHA afirme que é difícil identificar e definir completamente a ampla gama de danos à saúde, o Apêndice A da sua resolução *Health Hazard Definitions (Mandatory)* – 1910.1200 define os seguintes termos. Resumidamente,

- a. Efeitos agudos: efeitos rápidos da exposição à curto prazo.
- b. Efeitos crônicos: efeitos que resultam da exposição a longo prazo e que são de longa duração.
- c. Cancinogênico: um produto químico que tenha sido julgado ser um agente carcinogênico ou apresentar potencial carcinogênico por uma das agências designadas ou relatórios.
- d. Corrosivo: um produto químico que causa a destruição visível ou alteração irreversível ao tecido vivo.
- e. Irritante: um produto químico, que embora não corrosivo, causa uma reação inflamatória reversível aos tecidos vivos.
- f. Sensibilizante: um produto químico que faz com que uma proporção substancial de indivíduos passem a desenvolver uma reação alérgica quando expostos a ele repetidas vezes.
- g. Altamente tóxico: substâncias químicas classificadas em termos da DL_{50} em ratos e coelhos pelas diferentes vias de exposição (p. ex., uma DL_{50} de 50 mg/kg ou menos, quando administrada pela via oral).
- h. Tóxico: produtos químicos classificados também em termos da DL_{50} em ratos e coelhos por várias vias de exposição (p. ex., DL_{50} superior a 50 mg, mas inferior a 500 mg/kg quando administrado por via oral) (16).

3. Fármacos perigosos

- a. A classe de fármacos perigosos constitui uma categoria separada de produtos químicos que exigem tratamento especial. O termo *fármacos perigosos* foi definido e usado pela primeira vez em 1990 pela *Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic e Hazardous Drugs* da ASHP (17). Anteriormente, os termos citotóxicos, antineoplásicos e agentes quimioterápicos foram utilizados na descrição de fármacos para tratamento do câncer, os quais foram a principal fonte de medicamentos perigosos em serviços de saúde. Nessa época foi decidido que um termo mais amplo seria necessário para descrever esses fármacos e outros que apresentassem riscos similares.
- b. Em setembro de 2004, o NIOSH publicou o *NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings*; esse documento define e disponibiliza uma lista de fármacos perigosos, descreve os perigos para a saúde associados à exposição aguda e crônica a esses fármacos e fornece recomendações para manipulação segura desses agentes nas instalações de cuidados à saúde (5).
- c. Um fármaco perigoso é definido pelo *NIOSH Alert*, como um fármaco que contenha uma ou mais das características listadas aqui.
 - (1) Carcinogenicidade;
 - (2) Teratogenicidade ou outro tipo de toxicidade ao desenvolvimento;
 - (3) Toxicidade à reprodução;
 - (4) Toxicidade de órgãos em baixas doses;
 - (5) Genotoxicidade;
 - (6) Estrutura e perfis de toxicidade de novos fármacos que mimetizam determinados danos de fármacos existentes quanto aos critérios supracitados. (5)(Ver o *NIOSH Alert* para obter mais detalhes sobre essas categorias.)
- d. A Tabela 13.1 fornece uma amostra da lista de fármacos que devem ser tratados como perigosos. Muitos dos fármacos são agentes antineoplásicos, mas também existem antivirais, imunossuppressores, hormônios e outras categorias diversas. Por exemplo, a resina do *Podophyllum* e a colchicina são listadas como não classificadas ou fármacos perigosos diversos. Embora a NIOSH saliente que essa não é uma lista completa, é um guia útil para os tipos de agentes terapêuticos que devem ser manuseados com precauções especiais (5).
- e. A manipulação de fármacos perigosos em farmácias e estabelecimentos de saúde é bastante importante. Embora tal assunto esteja além do escopo deste livro, farmacêuticos e técnicos da

Tabela 13.1 NIOSH Alert – Exemplos de fármacos que devem ser tratados como perigosos

Acetato de cetorrelax	Daunorrubicina HCl	Idarrubicina	Pipobromana
Acetato de ganirrelax	Denileucina	Ifosfamida	Prednimustina
Acetato de leuprolida	Dienestrol	Interferon α -2a	Procarbazina
Aldesleucina	Dietilestilbestrol	Interferon α -2b	Progesterona
Alentuzumabe	Dinoprostona	Interferon α -n1	Progestinas
Alitretinoína	Docetaxel	Interferon Δ -n3	Raloxifeno
Altretamina	Doxorrubicina	Irinotecano HCl	Raltitrexede
Anastrozol	Dutasterida	Isetionato de pentamidina	Ribavirina
Ansacrina	Epirubicina	Isetionato de Piritrexim	Resina do <i>Podophyllum</i>
Asparaginase	Ergonovina/ metilergonovina	Leflunomida	Sulfato de vimblastina
Azacitidina	Estradiol	Letrozol	Sulfato de vincristina
Azatioprina	Estreptozocina	Lomustina	Tacrolimo
Bacilo Calmette-Guerin	Estrogênios conjugados	Mecloretamina	Talidomida
Bexaroteno	Estrogênios esterificados	Megestrol	Tamoxifeno
Bicalutamida	Estrona	Melfalana	Tartarato de vinorelbina
Bleomicina	Estropipato	Menotropinas	Temozolomida
Bussulfano	Etoposídeo	Mercaptopurina	Teniposídeo
Capecitabina	Exemestano	Mesilato de imatinibe	Testolactona
Carboplatina	Finasterida	Metiltestosterona	Testosterona
Ciclofosfamida	Floxuridina	Metotrexato	Plicamicina
Ciclosporina	Fludarabina	Micofenolato de mofetila	Podofilox
Cidofovir	Fluorouracila	Mifepristona	Tioguanina
Cisplatina	Fluoximesterona	Mitomicina	Tiotepa
Citarabina	Flutamida	Mitotano	Topotecano
Citrato de toremifeno	Fosfato sódico de estramustina	Mitoxantrona HCl	Tositumomabe
Cladribina	Fulvestranto	Mostarda de uracila	Tretinoína
Clorambucila	Ganciclovir	Nafarelina	Trifluridina
Cloranfenicol	Gentuzumabe ozogamicina	Nilutamida	Trióxido de arsênio
Colchicina	Glucuronato de trimetrexato	Oxiliplatina	Triptorelina
Combinação de estrogênio-progestina	Gonadotrofina corionica	Oxitocina	Valganciclovir
Coriogonadotropina alfa	Goserelina	Paclitaxel	Valrubicina
Dacarbazina	Hidroxiureia	Pegaspargase	Vidarabine
Dactinomicina	Ibritumomabe tiuxetana	Pentostatina	Vindesina
		Perfosfamida	Zidovudina

Adaptada do National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drug in health care settings. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/>. Acessado em agosto de 2007.

área de farmácia que os manipulam devem estar bem informados sobre essa área da prática farmacêutica. Felizmente, existem boas fontes disponíveis sobre o assunto, incluindo as seguintes:

- (1) *NIOSH Alert Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drug in Health Care Settings*. National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH), Publicação nº 2004-165, disponível no site da NIOSH: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/> (acessado em agosto de 2007).
- (2) *OSHA Technical Manual Section VI: Capítulo 2, Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs*, disponível no site da OSHA: www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html (acessado em agosto de 2007).
- (3) *OSHA Technical Information Bulletin: Potential Health Hazards associated with the Process of Compounding Medications from Pharmaceutical Grade Ingredients*. Disponível no site da OSHA www.osha.gov/dts/tib/tib_data/tib20011221.html (acessado em agosto 2007).
- (4) The American Society of Heath-System Pharmacists' ASHP *Guideline on Handling Hazardous Drugs*. Tal como todos os manuais de prática da ASHP, esse se encontra disponível no site: www.ashp.org.
- (5) International Academy of Compounding Pharmacists' Hazard Alert: *Compounding with Hazardous and/or Potent Pharmaceuticals*.

4. Informações necessárias para rótulos de produtos químicos – OSHA

- a. Conforme discutido no início desta seção, todas as embalagens de produtos químicos devem ser rotuladas com informações de alerta adequadas, incluindo riscos potenciais da substância.
- b. A OSHA estudava as teorias da comunicação a medida que estabelecia normas de rotulagem, e achou que quanto mais informações aparecem no rótulo, menos ele é lido (18). Por essa razão e para fornecer o máximo de informação possível em um pequeno espaço, rótulos utilizam números e símbolos para representar os tipos e níveis de risco dos produtos rotulados. Isso significa que aqueles que manipulam os produtos químicos devem ser treinados

para interpretar corretamente as palavras-chave e as informações dos rótulos, incluindo as definições da OSHA para danos à saúde causados por produtos químicos descritas.

- c. Embora a OSHA tenha exigências específicas para a rotulagem, não existe um formato exigido ou um sistema de código de rótulos. Dois sistemas de código visual comumente vistos em produtos químicos a granel são patenteados, portanto a OSHA não endossa qualquer um dos sistemas. A *National Fire Protection Association* (NFPA) usa quatro diamantes coloridos agrupados na forma de um grande diamante. A *National Paint and Coating Association* desenvolveu o sistema de identificação de materiais perigosos (HMIS, do inglês, *Hazardous Material Identification System*) que é uma barra empilhada de quatro retângulos coloridos.
 - (1) Os dois sistemas usam alguns mesmos códigos de cor (azul para os perigosos à saúde e vermelho para a inflamabilidade) e um sistema semelhante de numeração (0 é o menos perigoso e 4 é o mais perigoso).
 - (2) Existem algumas diferenças: no HMIS há uma seção laranja para os perigos físicos e uma branca para os equipamentos de proteção individual, enquanto que a NFPA tem uma seção amarela para instabilidade e uma branca para riscos especiais, tais como reatividade incomum em água. As diferenças são compreensíveis, pois o rótulo NFPA foi projetado principalmente para bombeiros e equipes de emergência e da HMIS foi criado para transmitir informações sobre perigos à saúde para pessoas que trabalham com produtos químicos.
- d. Se um fármaco ou produto químico for transferido de um recipiente para outro, a pessoa responsável deve rotular adequadamente o novo recipiente com a identidade do produto e as informações de alerta de risco apropriadas.
- e. O HCS prevê isenções para diversos tipos de produtos químicos encontrados em farmácias:
 - (1) Medicamentos que são acondicionados para a venda aos consumidores.
 - (2) Medicamentos destinados ao consumo pessoal dos empregados no local de trabalho.
 - (3) Qualquer medicamento, quando está na forma sólida final, para administração direta a um paciente.
- 5. Ficha de dados de segurança de materiais (do inglês, *Material Safety Data Sheets* ou MSDS).
 - a. Como foi dito no início desta seção, o HCS exige que os fabricantes e distribuidores de produtos químicos forneçam informações de perigo na forma de MSDSs* no primeiro carregamento de qualquer produto químico para seus clientes.
 - b. Instalações onde são usados os produtos químicos são obrigadas a ter as MSDSs acessíveis a todos os funcionários que têm contato com esses produtos. No passado, as fichas eram mantidas em um arquivo ou pasta, mas o HCS permite agora o acesso por meio de arquivos eletrônicos, desde que um computador seja imediatamente acessível no local onde o fármaco ou produto químico é utilizado (14). Muitos fornecedores de suprimentos de farmácia oferecem acesso às MSDSs* em várias formas: por meio de cópias impressas enviadas pelo correio, por fax ou por acesso ao seu *site* da internet.
 - c. As MSDSs são documentos de referência. Destinam-se a prestar informações breves, mas completas sobre o produto químico. Como nos rótulos, são usados termos técnicos (ver definições anteriores) que devem ser entendidos pelos trabalhadores, em especial os supervisores, que os utilizam. Farmacêuticos, técnicos de farmácia, estudantes de laboratório e quaisquer outras pessoas que utilizam produtos químicos são encorajados a ler essas fichas, principalmente antes de manusear um determinado fármaco ou substância química.
 - d. As informações sobre MSDSs têm evoluído ao longo do tempo. Embora tenha havido pressão para a padronização do formato e da terminologia, este é um processo complexo; a OSHA atualmente não exige um formato definido, desde que as informações críticas sejam incluídas nas MSDSs. Para lidar com esse problema, uma comissão da *Chemical Manufacturers Association* (atualmente *American Chemistry Council*) desenvolveu uma MSDS padrão, *American National Standards Institute* (ANSI) padrão Z400.1. Embora tal formato não seja exigido, ele está sendo bastante usado e oferece como vantagem aos trabalhadores o fato de que as informações mais vitais, como a identificação de riscos e medidas de primeiros socorros, estão localizadas no início da MSDS (18).
 - e. Para os farmacêuticos e técnicos de farmácia, uma das seções mais importantes de uma MSDS é aquela sobre o controle à exposição/proteção individual (p. ex., equipamentos de

*N. de T. No Brasil, com base no Decreto nº 2.657/1998 e no Código do Consumidor, o Ministério do Trabalho tornou obrigatória, a partir de 28/01/2002, a manutenção de fichas com dados de segurança para os trabalhadores, que contenham conhecimentos básicos sobre os produtos químicos, recomendações sobre medidas de proteção e ações em situação de emergência. A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) produziu uma norma que detalha todo o conteúdo da ficha (Ficha de Informação de Segurança de Produtos Químicos – FISPQ), a NBR nº 14.725.

proteção individual, como luvas, óculos, aventais, respiradores, e controles de engenharia, tais como ventilação adequada e capelas de contenção). Essas informações devem ser utilizadas para determinar quais medidas de proteção usar para a manipulação segura dos produtos químicos. Na maioria das vezes, essas informações fornecem várias opções, cada uma com um nível de proteção diferente, e o seu uso requer a avaliação dos níveis de exposição possíveis (18).

6. *Globally Harmonized System (GHS) of Classification and Labeling of Chemicals.*

Em 1992, a conferência das nações unidas sobre meio ambiente e desenvolvimento propôs um sistema de classificação química internacional harmonizada e um sistema de rotulagem. Desde então, muito esforço tem sido feito para o desenvolvimento do *Globally Harmonized System (GHS) of Classification and Labeling of Chemicals*. O GHS tem exigências padronizadas para rótulos e MSDSs e agora está disponível para implantação no mundo todo. No momento da redação deste texto, os EUA ainda estavam decidindo se deveriam adotar o GHS, porém o *International Chemical Safety Cards* (semelhante ao MSDS) cobre mais de 1.300 substâncias em 14 idiomas e está disponível no sítio da internet da OSHA (18).

VI.

FORNECEDORES DE FÁRMACOS E SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS, EQUIPAMENTOS PARA MANIPULAÇÃO, MATERIAIS DE ACONDICIONAMENTO E SUPORTE TÉCNICO

A manipulação de fármacos foi capaz de se expandir nos últimos anos em parte devido à disponibilidade de novos e úteis itens de equipamentos, materiais de acondicionamento e rotulagem, matérias-primas farmacêuticas, fármacos e produtos químicos. A maioria das empresas que vendem fármacos e materiais mantém sítios na internet com catálogos e informações úteis sobre manipulação. As informações disponíveis sobre a manipulação também têm se expandido nos últimos anos por meio de excelentes artigos em revistas profissionais, como o *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, *American Journal of Health-System Pharmacists* e o *Journal of the American Pharmacists Association*. A *International Academy of Compounding Pharmacists* (www.iacprx.org) é uma excelente fonte de informação sobre suprimentos para manipulação, assistência técnica e especificações.

Referências

1. National Association of Boards of Pharmacy. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. Mount Prospect, IL: Autor, 2006; 66–67.
2. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 795. 2008 USP 31/NF26. Rockville, MD: Autor, 2007; 315–319.
3. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 1075. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 500–503.
4. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on compounding nonsterile products in pharmacies. <http://www.ashp.org/>. Acessado em março de 2007.
5. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drug in health care settings. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/>. Acessado em agosto de 2007.
6. National Association of Boards of Pharmacy. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. Mount Prospect, IL: Autor, 2006; 3.
7. National Association of Boards of Pharmacy. Model State Pharmacy Act and Model Rules of the National Association of Boards of Pharmacy. Mount Prospect, IL: Autor, 2006; 195–196.
8. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Office of Regulatory Affairs, Center for Drug Evaluation and Research. Compliance policy guidance for FDA staff and industry, Capítulo 4, Subcapítulo 460, Seção 460.200. Pharmacy Compounding. Washington, DC: Autor, maio de 2002. www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpgdrg/cpg460-200.htm.
9. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. General Notices. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 9–11.
10. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 1150. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 613.
11. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 671. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 255–258.
12. Occupational Safety and Health Administration. OSHA facts: Agosto de 2007. <http://www.osha.gov/as/opa/oshafacts.html>. Acessado em agosto de 2007.
13. National Institute for Occupational Safety and Health. About NIOSH. <http://www.cdc.gov/niosh/about.html>. Acessado em Agosto de 2007.
14. Occupational Safety and Health Administration. Guidelines for employer compliance (Advisory) 1910.1200 App E. http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=10104. Acessado em agosto de 2007.
15. Occupational Safety and Health Administration. Guidance for hazard determination. <http://www.osha.gov/dsg/hazcom/ghd053107.html>. Acessado em agosto de 2007.
16. Occupational Safety and Health Administration. Health hazard definitions (Mandatory) 1910.1200 App A. http://www.osha.gov/pls/pshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_ID=10100. Acessado em agosto de 2007.
17. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm* 1990; 47: 1033–1049.
18. Occupational Safety and Health Administration. Hazard communication in the 21 st century workplace. <http://www.osha.gov/dsg/hazcom/finalmsdsreport.html>. Acessado em agosto de 2007.

Seleção e Uso de Equipamentos de Pesagem e Medida

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Normas e agências de normatização

Princípios gerais de pesagem e medida

Balanças e pesos

Procedimentos de pesagem recomendados

Vidrarias volumétricas

Recomendações para o uso de vidrarias volumétricas

I.

NORMAS E AGÊNCIAS DE NORMATIZAÇÃO*

A. Visto que balanças, pesos e vidrarias volumétricas são ferramentas essenciais para a prática da farmácia, os farmacêuticos precisam saber como selecionar e usar corretamente esses equipamentos. Para acessar, compreender e utilizar os padrões aceitos para esses equipamentos, é necessário conhecer as organizações e as agências responsáveis por essas áreas. Nos Estados Unidos, esse é um assunto complexo. Ao contrário de muitos outros países, em que a autoridade de pesos e medidas é centralizada nos seus governos federais, nos Estados Unidos, tal função é exercida por um conjunto de agências estaduais e federais e organizações sem fins lucrativos.

1. **National Institute for Standards and Technology (NIST):** esta agência, que antigamente chamava-se National Bureau of Standards (NBS), é uma agência não regulatória do Department of Commerce. Foi criada pelo Congresso em 1901 para servir como um laboratório científico nacional às ciências físicas e fornecer padrões de medida fundamentais à ciência e à indústria (1). É encarregada de trabalhar junto com os estados no desenvolvimento de leis, códigos e procedimentos para garantir a uniformidade de pesos e medidas e métodos de inspeção. Em 1949, a NIST publicou um manual conhecido como *Handbook 44*. Esse livro contém especi-

*N. de T. No Brasil, o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro) é a agência responsável pela normalização de pesos e medidas. É uma autarquia federal, vinculada ao Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, que atua como Secretaria Executiva do Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Conmetro), colegiado interministerial, que é o órgão normativo do Sistema Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Sinmetro). Objetivando integrar uma estrutura sistêmica articulada, o Sinmetro, o Conmetro e o Inmetro foram criados pela Lei nº 5.966, de 11 de dezembro de 1973, cabendo a este último substituir o então Instituto Nacional de Pesos e Medidas (INPM) e ampliar significativamente o seu raio de atuação a serviço da sociedade brasileira. Sua missão é prover confiança à sociedade brasileira nas medições e nos produtos, por meio da metrologia e da avaliação da conformidade, promovendo a harmonização das relações de consumo, a inovação e a competitividade do País. (Obtido do site da internet: <http://www.inmetro.gov.br/inmetro>)

ficações, tolerâncias e outras exigências técnicas para dispositivos de pesagem e medida, desde escalas para pesagem de rebanhos, de taxímetros até de jóias, e isso inclui os padrões para balanças de prescrição e dispositivos volumétricos utilizados em farmácias (1). Site na internet www.nist.gov.

2. **National Conference on Weights and Measures (NCWM):** embora não seja um órgão do governo, a NCWM trabalha com o Office of Weights and Measures da NIST na criação de padrões de pesos e medidas. As normas do *Handbook 44* são analisadas, revistas, alteradas e adotadas anualmente durante o Annual Meeting of the NCWM (1). Além disso, em cooperação com a NIST, escritórios estaduais de pesos e medidas e participantes do setor privado, a NCWM opera o *National Type Evaluation Program* (NTEP) para avaliar e certificar dispositivos de pesagem e medida, como as balanças eletrônicas (2). Site na internet: www.ncwm.net.
 3. **American Society for Testing and Materials (ASTM):** agora chamada ASTM International, esta organização sem fins lucrativos desenvolve e publica padrões para materiais, produtos, sistemas e serviços. A *Standard Specifications for Laboratory Weights and Precision Mass Standards* (E 617-97), que especifica as nossas classes de pesos, é uma publicação da norma ASTM. Site na internet www.astm.org.
 4. **American National Standards Institute (ANSI):** O ANSI é também uma organização não governamental sem fins lucrativos. Não desenvolve padrões, mas atua como representante dos Estados Unidos nas organizações internacionais de normalização, como a *International Organization for Standardization* (ISO). O ANSI também credencia organizações nacionais, como a ASTM, que desenvolvem padrões. Site na internet: [www.ansi.org](http://www ansi.org).
 5. **United States Pharmacopeial Convention (USP):** desde 1820, a USP, outra organização não governamental sem fins lucrativos, tem estabelecido padrões para fármacos e medicamentos nos Estados Unidos. Ela publica a *United States Pharmacopeia* (USP) e a *National Formulary* (NF), dois compêndios distintos que são publicados em um único volume referido simplesmente como USP. Este livro contém monografias de fármacos e de formas farmacêuticas, que especificam os critérios de concentração, qualidade e pureza de cada uma das entidades farmacopeicas. A USP também contém capítulos gerais que descrevem testes, ensaios e procedimentos práticos para medicamentos manufaturados e manipulados. O Capítulo <1.176>, Prescription Balances and Volumetric Apparatus estabelece normas para os equipamentos de pesagem e medida utilizados na farmácia (3). Site na internet www.usp.org.
- B. De posse dessa informação, é importante lembrar o seguinte:
1. Normas, tais como aquelas descritas no *Handbook 44*, ASTM E 617-97, ou USP, foram desenvolvidas por agências governamentais ou privadas para utilização pelos governos estadual e federal na regulamentação do comércio e na proteção à saúde e à segurança pública. Embora sejam escritas como normas opcionais, tornam-se legalmente aplicáveis se forem incluídas em leis federais (como a Federal Food Drug and Cosmetic Act), leis estaduais ou códigos administrativos.
 2. Devido aos requisitos para equipamentos de pesagem e medida em farmácias serem regidos principalmente por leis estaduais, é importante para os farmacêuticos estarem informados sobre as leis aplicáveis aos equipamentos em seus locais de prática. Por exemplo, se uma lei de um estado afirma que as farmácias devem usar vidrarias que estejam em conformidade com as normas do *Handbook 44*, as especificações nesse documento seriam legalmente executáveis nas farmácias daquele estado.
 3. Mesmo quando as normas reconhecidas nacionalmente não são descritas em leis estaduais e federais, elas fornecem valiosas orientações aos farmacêuticos na seleção e uso adequado de equipamentos de pesagem e medida.

II. PRINCÍPIOS GERAIS DE PESAGEM E MEDIDA

Para preparar formas farmacêuticas com exatidão, farmacêutico e técnico de farmácia devem empregar materiais de pesagem e medida com cuidado e conhecimento e estarem conscientes dos seguintes princípios gerais:

- A. **Selecione** os equipamentos de pesagem e materiais de medida adequados para o propósito tencionado.
- B. **Use** os materiais e opere os equipamentos com técnicas recomendadas que assegurem a exatidão da medida.
- C. **Mantenha** os equipamentos limpos e livres de contaminação por produtos químicos e observe as tolerâncias prescritas.

III.

BALANÇAS E PESOS

A. Definições: na escolha de uma balança para utilização na manipulação, o farmacêutico e o técnico de farmácia precisam estar familiarizados com os seguintes termos:

1. **Capacidade:** o peso máximo, incluindo recipientes e taras, que pode ser colocado sobre ela.
2. **Sensibilidade:** também conhecido como *exigência de sensibilidade* ou *sensibilidade recíproca*, o menor peso que fornece uma mudança perceptível no elemento indicador (p. ex., uma deflexão do ponteiro indicador na escala graduada de uma balança de dois pratos; uma mudança do número no visor de uma balança eletrônica).
3. **Legibilidade:** para balanças eletrônicas, o menor incremento de peso que pode ser lido no mostrador digital da balança (p. ex., 0,001 g). Em uma balança de dois pratos, o menor incremento de peso é determinado pelo valor de uma marca na escala graduada (p. ex., na escala métrica do mostrador, cada marca representa 0,01 g, e na escala graduada no sistema apotecário, cada marca representa 0,2 grãos).
4. **Precisão:** a reprodutibilidade da medida expressa por um desvio padrão. Um termo similar, *repetibilidade*, às vezes é usado nas especificações de balanças eletrônicas.
5. **Exatidão:** a proximidade do peso exibido, medido pela balança, do peso real, que é conhecido pelo uso de um peso ou mais pesos padrões.

B. Balanças de prescrição

Existem dois tipos de balanças utilizadas para a manipulação: as balanças de torção de dois pratos e as balanças eletrônicas de prato único.

1. Balança de torção de dois pratos



Balança de torção de dois pratos

- a. As especificações para balanças de prescrição são apresentadas na Seção 2.20, *Scales* no *Handbook 44*. Em geral, tais balanças cumprem as especificações para as escalas NIST Classe III (anteriormente designada como Classe A), porém, o *Handbook 44* fornece alguns elementos de *design* e especificações de tolerância que são específicos para as balanças de prescrição (1).
- b. O Capítulo {1.176} da USP especifica que uma balança de prescrição Classe A (ou seja, Classe III) deve ser usada para todas as operações de pesagem necessárias na manipulação (3). (No entanto, ver Item 2.a., que segue, sobre permissão para uso de balanças fornecendo exatidão equivalente ou melhor.)
- c. **Sensibilidade:** Essas balanças encontram ou excedem a exigência de sensibilidade requerida de 6 mg, sem carga e com uma carga de 10 g em cada prato (1,3).
- d. **Capacidade:** a capacidade de carga máxima deve ser indicada nas especificações do fabricante para aquela balança em particular. Apesar de uma balança poder ter uma capacidade tal como 60 ou 120 g, é quase impossível pesar quantidades maiores que 15 a 30 g em uma balança de dois pratos, pois o volume ocupado por pesos maiores da maioria dos pós e ingredientes secos é difícil de ser contido em papéis de pesagem sem derramar.
- e. Visto que o *Handbook 44* descreve quase todos os tipos de dispositivos de pesagem, trata-se de um documento bastante extenso e escrito em linguagem técnica. Portanto, para o farmacêutico que seleciona uma balança de prescrição de torção, o procedimento mais prático



Balança eletrônica

consiste em comprar uma que seja certificada para atender ou exceder as especificações para uma balança de prescrição NIST Classe III.

2. Balança eletrônica de prato único

- a. Embora o Capítulo (1.176) da USP especifique que as balanças de prescrição de Classe A (agora Classe III) possam ser utilizadas para todas as operações de pesagem necessárias na manipulação, uma nota no início do referido capítulo afirma que outras balanças podem ser utilizadas, desde que forneçam exatidão equivalente ou melhor (3).
- b. Sensibilidade: é importante escolher uma balança eletrônica que tenha uma sensibilidade que seja pelo menos equivalente ao padrão de 6 mg para balanças de prescrição Classe III. Balanças eletrônicas de prato único com legibilidade e repetibilidade de 1 mg estão disponíveis e excederiam as especificações de sensibilidade para as balanças de Classe III.
- c. Capacidade: as capacidades variam conforme a marca, modelo e preço. Muitas vezes, à medida que a capacidade aumenta, a sensibilidade ou a legibilidade diminuem. Algumas balanças eletrônicas vêm com dois modos: um modo de baixa capacidade e alta sensibilidade e um segundo modo com maior capacidade e menor sensibilidade. Ao usar essa balança, é importante operar no modo adequado para a tarefa de pesagem.
- d. As balanças eletrônicas com uma classificação oficial NTEP têm sido sendo testadas e avaliadas pela NCWM e certificadas para atender às normas de medidas e pesagem aplicáveis nos Estados Unidos.
- e. A maioria dos indivíduos que usa balanças eletrônicas as considera mais fáceis de usar e mais exatas do que uma balança de torção de dois pratos tradicional. Embora balanças eletrônicas adequadamente selecionadas atendam ou excedam os requisitos para balanças de prescrição como indicado no *Handbook 44* e na USP, antes da aquisição, o farmacêutico deve consultar o seu órgão estadual responsável pela prática farmacêutica para determinar se uma determinada balança apresenta os critérios descritos nos estatutos ou códigos aplicáveis para os equipamentos da farmácia.

3. Quantidade mínima ou menor quantidade pesável.

É extremamente importante fazer a distinção entre a quantidade mínima que é possível detectar ou pesar em uma balança (ou seja, a sensibilidade da balança) e a quantidade mínima que pode ser pesada, caso você queira assegurar um nível mínimo de exatidão. A quantidade mínima ou menor pesável (QMP) permitida para a manipulação é 20 vezes maior que a sensibilidade conforme ilustrado aqui.

- a. Um erro máximo de 5% é geralmente aceito nas operações de pesagem utilizadas na manipulação (3).
- b. Para evitar erros de 5% ou mais na pesagem, calcule a QMP por meio da equação $5\% \times QMP$, usando a sensibilidade (S) da balança. Porque a balança não é capaz de detectar diferenças de peso menores do que a S e, portanto, quantidades menores poderiam estar erradas. A equação geral é:

$$5\% \times QMP = S$$

Por exemplo, em uma balança Classe III com sensibilidade de 6 mg, a QMP é calculada como sendo 120 mg:

$$5\% \times QMP = 6 \text{ mg}$$
$$QMP = \frac{6 \text{ mg}}{0,05} = 120 \text{ mg}$$

- c. Um a balança mais sensível poderá, obviamente, usar uma QMP menor. Por exemplo, uma balança com sensibilidade de 1 mg teria uma QMP de 20 mg (confira pela porcentagem: $5\% \times 20 \text{ mg} = 1 \text{ mg}$).
- d. Se a quantidade de fármaco ou excipiente necessária for menor que a QMP determinada para tal balança, um método de alíquota de medida deve ser usado. Métodos de cálculo de alíquotas são apresentados no Capítulo 10, Cálculos de alíquotas.

4. Testes para balança

- a. Recomendações gerais da USP
 - (1) O Capítulo <1.176> afirma: “Todas as balanças devem ser calibradas e testadas com frequência usando pesos de teste adequados, sozinhos ou em combinação” (3).
 - (2) O Capítulo <795> “Pharmaceutical Compounding” – *Nonsterile* afirma, “Equipamentos e acessórios utilizados na manipulação devem ser inspecionados, reparados, limpos e validados em intervalos apropriados para garantir a exatidão e a confiabilidade do seu desempenho” (4).
- b. Frequência de teste: como pode ser visto a partir das declarações anteriores, a frequência dos testes para balanças não é explicitamente declarada e é, portanto, uma questão de julgamento e experiência profissional ao trabalhar com uma balança em particular e ao adotar padrões de prática para aquele equipamento. É importante ter um plano escrito para a realização dos testes programados.
- c. Registros dos testes: os registros dos testes da balança devem ser mantidos pela farmácia; o registro deve incluir a data, o tipo de teste e de procedimentos de calibração realizados, os resultados e o nome ou as iniciais da pessoa que realizou os procedimentos. Um exemplo de procedimento operacional padrão (POP) para testes de uma balança de torção Classe III é dado no Capítulo 12, na Figura 12.3, e um exemplo de folha de registro de teste utilizado em conjunto com o POP é apresentado na Figura 14.1.
- d. Procedimentos de teste para balanças eletrônicas
 - (1) Os procedimentos de calibração e os testes de balanças eletrônicas são dados no manual de instruções fornecido pelo fabricante da balança.
 - (2) O procedimento usual envolve o uso de pesos de calibração especiais que podem ser fornecidos com a balança ou adquiridos à parte. Normalmente, pesos Classe 1 ASTM (NBS Classe S) são exigidos.
- e. Procedimentos de teste para balanças de torção Classe III
 - (1) Pesos de teste: pesos Classe 4 ASTM (NBS Classe P) ou melhores são recomendados para testes de balanças de prescrição Classe III. Esses jogos de pesos devem ser reservados para o teste das balanças e para revisão dos pesos que são usados rotineiramente na manipulação (3). **O mostrador graduado ou cavaleiro de uma balança de torção de dois pratos não pode ser usado para calibrar a balança** porque um mecanismo interno não constitui um padrão válido para testar um instrumento.
 - (2) O Capítulo <1. 176> da USP especifica os testes a serem executadas em balanças de prescrição de torção. Como afirmado anteriormente, um exemplo detalhado de procedimento de teste é mostrado na Figura 14.1.
 - (a) Sensibilidade
 - (b) Teste da relação dos braços
 - (c) Testes de deslocamento
 - (d) Teste do cavaleiro e da escala graduada (3)
 - (3) O teste de sensibilidade merece comentário adicional. A USP descreve as seguintes instruções com relação a esse teste: “Nivele a balança, determine o ponto de repouso e coloque um peso de 6 mg sobre um dos pratos vazios. Repita a operação com um peso de 10 g no centro de cada prato. O ponto de repouso é deslocado não menos que uma divisão da escala, cada vez que o peso de 6 mg é adicionado” (3). Porém, a maioria dos estojos não contém o peso de 6 mg requerido para esse teste; o menor peso disponível no jogo é de 10 mg. Um teste de sensibilidade modificado pode ainda ser realizado

		Data _____	
Marca e número do modelo da balança _____			
Marca e classe do peso teste _____			
Farmacêutico/técnico _____			
Antes de prosseguir com os testes de equilíbrio, faça o seguinte:			
1. Posicione a balança em uma superfície plana, longe de correntes de ar. 2. Verifique se o cavaleiro ou o mostrador de pesos estão na posição zero. 3. Usando os pés de nivelamento situados na frente da balança, traga-a até o equilíbrio com o indicador na posição zero no mostrador, verifique antes de cada um dos seguintes testes.			
Teste	Resultado	Passou/falhou	
Sensibilidade			
1. Coloque um peso de 6 mg em um dos pratos vazios da balança. Libere os pratos da balança. Quantas divisões o indicador defletiu no mostrador? Para passar, o indicador deve defletir uma ou mais divisões.			
2. Ponha um peso de 10 g no centro de cada prato e coloque 6 mg de peso em um dos pratos vazios. Quantas divisões o indicador defletiu no mostrador? Para passar, o indicador deve defletir de uma ou mais divisões.			
Teste da relação dos braços			
1. Adicione um peso de 30 g no centro de cada prato da balança. Libere os pratos da balança. O indicador defletiu no mostrador? Se não houve nenhum desvio, passou. Se o indicador defletiu, execute a etapa 2.			
2. Coloque um peso de 20 mg no prato da balança do lado mais leve. O indicador voltou ao ponto de repouso ou foi mais longe? Se sim, passou; se não, falhou.			
Teste de deslocamento			
1. Coloque um peso de 10 g no centro do prato esquerdo. Coloque um segundo peso de 10 g no prato direito e, sucessivamente, mova o peso para a direita, esquerda, para frente e para trás do prato. Em cada caso, o indicador defletiu? Se não, passou. Se defletiu, execute a etapa 2.			
2. Se o indicador defletiu em qualquer uma das posições supracitadas, adicione um peso de 10 mg no lado mais leve da balança. O indicador voltou ao ponto de repouso ou foi para mais longe? Se sim, passou; se não, falhou.			
3. Coloque o peso de 10 g no centro do prato direito, coloque outro peso de 10 g no prato do lado esquerdo e, sucessivamente, mova o peso para a direita, para a esquerda, para a frente e para a parte de trás da bandeja. Em cada caso, o indicador foi desviado? Se não, passou. Se foi desviado, executar o passo 4.			
4. Se o indicador defletiu com qualquer uma das posições supracitadas, adicione um peso de 10 mg no lado mais leve da balança. O indicador voltou ao ponto de repouso ou foi para mais longe? Se sim, passou; se não, falhou.			
5. Mova os pesos de 10 g para todas as posições em ambos os pratos da balança, por exemplo, ambos para a esquerda, ambos para a direita, um para a esquerda e um para a direita, ambos para atrás, ambos para a frente, um para atrás e para frente, etc. O indicador defletiu no mostrador? Se defletiu, execute a etapa 6.			
6. Se o indicador defletiu com qualquer uma das posições supracitadas, adicione um peso de 10 mg no lado mais leve da balança. O indicador voltou ao ponto de repouso ou foi para mais longe? Se sim, passou; se não, falhou.			
Teste do cavaleiro e da escala graduada			
1. Insira um peso de 500 mg sobre o prato esquerdo da balança. Mova o cavaleiro ou o peso da escala graduada para a posição de 500 mg. O indicador defletiu? Se não, passou. Se desviou, execute a etapa 2.			
2. Se o indicador defletiu, coloque um peso de 6 mg sobre o prato da balança que estiver no lado mais leve. O indicador voltou ao ponto de repouso ou foi para mais longe? Se sim, passou; se não, falhou.			
3. Coloque um peso de 1 g sobre o prato esquerdo da balança. Mova o cavaleiro ou o peso graduado de 1 g de posição. O indicador defletiu no mostrador? Se não, passou. Se defletiu, execute a etapa 4.			
4. Se o indicador defletiu, coloque um peso de 6 mg sobre o prato da balança no lado que mais estiver mais leve. O indicador voltou ao ponto de repouso ou foi para mais longe? Se sim, passou; se não, falhou.			
Esta balança passou pelos testes de desempenho supracitados. Assinado _____			

Figura 14.1 Testes para uma balança de torção.

utilizando-se outros pesos de tamanho comparável e estabelecendo-se uma relação linear para a faixa de medida. O procedimento é o seguinte:

- (a) Coloque papéis ou discos de pesagem em cada um dos pratos da balança.
- (b) Traga a balança até o equilíbrio, usando os pés de nivelamento situados na frente da balança.
- (c) Coloque o peso de 10 mg no prato do lado direito da balança.
- (d) Libere os pratos do repouso e leia o número de divisões para o qual o ponteiro é defletido na escala graduada: _____
- (e) Repita as etapas (c) e (d) usando um peso de 20 mg. Em quantas unidades o ponteiro da balança é deslocado agora? _____

Uma relação linear existe se o valor encontrado em (e) for duas vezes maior do que o encontrado em (d), isto é, dobrando-se o peso, dobra-se também as deflexões. Se existe uma relação linear, a sensibilidade pode ser calculada como demonstrado a seguir. Por exemplo, um peso de 10 mg fornece 1,5 deflexões, e um peso de 20 mg fornece 3 deflexões (uma relação linear foi estabelecida).

$$\frac{\text{peso de 10 mg}}{1,5 \text{ deflexões}} = \frac{\text{peso de } x \text{ mg}}{1 \text{ deflexão}}; x = 6,7 \text{ mg}$$

Neste exemplo, a balança não encontra os critérios de uma balança Classe III. Lembre-se de que para uma balança Classe III, a sensibilidade deve ser 6 mg ou menos. Nesse exemplo, um peso maior que 6 mg (6,7 mg) foi necessário para provocar uma deflexão.

- f. Manutenção e recondicionamento de balanças: para aquelas que precisam ser reparadas ou recondicionadas, entre em contato com o departamento de serviços do fabricante da balança. Há também empresas que possuem equipamento e *expertise* para testar, calibrar, recondicionar e reparar balanças eletrônicas e de torção. Uma dessas empresas é Pharmaceutical Balance Systems; informações estão disponíveis em seu *site* www.PharmacyBalances.com ou *e-mail*: info@pharmacybalances.com.

C. Pesos



Jogo de pesos

1. Os pesos métricos são os preferidos para a utilização na manipulação. Alguns conjuntos contêm pesos métricos e apotecários na mesma caixa. Esses conjuntos devem ser utilizados com extrema cautela, pois é fácil selecionar um peso do sistema errado. Isso ocorre quando pessoas que não estão familiarizadas com ambos os sistemas e usam esses pesos.
2. Todos os pesos devem ter construção cilíndrica, e pesos em forma de moeda não devem ser usados (3).
3. Os pesos devem ser guardados em uma caixa resistente e compartimentalizada e devem ser manuseados com pinças especiais para evitar a contaminação (3).
4. Classes recomendadas de pesos para prescrição
 - a. A situação com as classes de pesos é um pouco confusa, visto que as designações de classe têm mudado ao longo dos anos, e muitos documentos e normas antigos ainda contêm as denominações de classes iniciais.

Tabela 14.1 Classe de pesos para precisão

OIML R 111 1994	ASTM E 617-1997	Circular NBS 547 Substituída em 1978	NIST 105-1 1990
Exatidão extra fina			
E1	—	—	—
E2	0	—	—
	1	M,S	—
Exatidão fina			
F1	2	—	—
	3	S-1	—
F2	—	—	—
Exatidão média			
—	4	P	—
M1	5	Q	—
M2	6	T	F
M3	7	—	—

Adaptada de *Weights and Measures Division, NIST. Commonly asked questions about mass standards*. <http://ts.nist.gov/WeightsAndMeasures/caqmass.cfm>. Acessado em setembro de 2007.

Tabela 14.2 Tolerâncias de pesos métricos

	Organização internacional R111				ANSI/ASTM E 617						Circular NBS 547 seção 1					NIST
Tamanho	F1	F2	M1	M2 ^a	Classe 1 ^b	Classe 2 ^b	Classe 3	Classe 4	Classe 5	Classe 6	M ^b	S	S-1	P	Q	105-1 F
100 g	0,5	1,5	5	15	0,25	0,50	1,0	2,0	9	10	0,50	0,25	1,0	2,0	9,0	20
50 g	0,30	1,0	3,0	10	0,12	0,25	0,6	1,2	5,6	7	0,25	0,12	0,60	1,2	5,6	10
30 g	—	—	—	—	0,074	0,15	0,45	0,90	4,0	5	0,15	0,074	0,45	0,90	4,0	6,0
20 g	0,25	0,8	2,5	8	0,074	0,10	0,35	0,70	3,0	3	0,10	0,074	0,35	0,70	3,0	4,0
10 g	0,20	0,6	2,0	6	0,05	0,074	0,25	0,50	2,0	2	0,050	0,074	0,25	0,50	2,0	2,0
5 g	0,15	0,5	1,5	5	0,034	0,054	0,18	0,36	1,3	2	0,034	0,054	0,18	0,36	1,3	1,5
3 g	—	—	—	—	0,034	0,054	0,15	0,30	0,95	2	0,034	0,054	0,15	0,30	0,95	1,3
2 g	0,12	0,4	1,2	4	0,034	0,054	0,13	0,26	0,75	2	0,034	0,054	0,13	0,26	0,75	1,1
1 g	0,10	0,3	1,0	3	0,034	0,054	0,10	0,20	0,50	2	0,034	0,054	0,10	0,20	0,50	0,9
500 mg	0,08	0,25	0,8	2,5	0,010	0,025	0,080	0,16	0,38	1	0,010	0,025	0,080	0,16	0,38	0,72
300 mg	—	—	—	2,0	0,010	0,025	0,070	0,14	0,30	1	0,010	0,025	0,070	0,14	0,30	0,61
200 mg	0,06	0,20	0,6	1,5	0,010	0,025	0,060	0,12	0,26	1	0,010	0,025	0,060	0,12	0,26	0,54
100 mg	0,05	0,15	0,5	—	0,010	0,025	0,050	0,10	0,20	1	0,010	0,025	0,050	0,10	0,20	0,43
50 mg	0,04	0,12	0,4	—	0,010	0,014	0,042	0,085	0,16	—	0,010	0,014	0,042	0,085	0,16	0,35
30 mg	—	—	—	—	0,010	0,014	0,038	0,075	0,14	—	0,010	0,014	0,038	0,075	0,14	0,30
20 mg	0,03	0,10	0,3	—	0,010	0,014	0,035	0,070	0,12	—	0,010	0,014	0,035	0,070	0,12	0,26
10 mg	0,025	0,08	0,25	—	0,010	0,014	0,030	0,060	0,10	—	0,010	0,014	0,030	0,060	0,10	0,21
5 mg	0,020	0,06	0,20	—	0,010	0,014	0,028	0,055	0,080	—	0,010	0,014	0,028	0,055	0,080	0,17
2 mg	0,020	0,06	0,20	—	0,010	0,014	0,025	0,050	0,060	—	0,010	0,014	0,025	0,050	0,060	0,12
1 mg	0,020	0,06	0,20	—	0,010	0,014	0,025	0,050	0,050	—	0,010	0,014	0,025	0,050	0,050	0,10

Nota: todas as tolerâncias para essas classes e faixas estão em miligramas.

^a Tolerâncias de manutenção.

^b Individuais.

Fonte: Troemner Mass Standards Handbook. Filadélfia, PA: Troemner, Inc., 2000; 6-7.

- (1) Antes de 1978, as classificações e as especificações de pesos estavam contidas na Circular 547 NBS, que usou letras, como P e Q, para especificar as classes de peso (5).
- (2) Em 1978, a Circular 547 NBS foi substituída pela ASTM E 617 (*Standard Specification for Laboratory Weights and Precision Mass Standards*), que utiliza as designações numéricas de 0 a 7 (5).
(A norma ASTM tem uma designação fixa de E 617 com um número imediatamente a seguir indicando o ano da última revisão e, algumas vezes, este é seguido de um número entre parênteses com o ano da última aprovação. Por exemplo, no ano de 2007, a designação foi E 617-97 [2003], o que significa que 1997 foi o ano da última revisão, e 2003 foi o ano da norma mais recentemente aprovada [6].)

- (3) A norma internacional, International Recommendation R 111, da Organisation Internationale de Metrologie Legale (OIML), usa classes E1, E2, F1, F2, M1, M2 e M3 (6).
- (4) A Tabela 14.1 apresenta uma comparação entre as várias designações de classes (5). Esta é especialmente útil no uso de documentos ou catálogos escritos em classes de pesos em letras NBS ou classes R 111. A partir dessa tabela, é fácil verificar que a Classe P NBS é aproximadamente equivalente à Classe 4 ASTM. A Tabela 14.2 traz especificações mais detalhadas para as várias classes de pesos (7).
- b. Para manipulação com uma balança de torção, o Capítulo (1.176) da USP recomenda o uso de pesos Classe P (ASTM Classe 4) ou melhores, mas afirma que pesos Classe Q (ASTM Classe 5) podem ser usados, pois eles têm tolerâncias dentro dos limites de exatidão exigidos para balanças Classe III (3).
- c. Conforme indicado na seção sobre testes para balanças, pesos ASTM Classe 1 são geralmente necessários para o teste e calibração de balanças eletrônicas, e pesos ASTM Classe 4, ou melhores, são recomendados para testes de balanças de prescrição de torção Classe III (3).
- d. Algumas vezes ocorrem confusões quanto as especificações dos pesos fornecidas no Capítulo (1.176) da USP, Balanças para prescrição e vidrarias volumétricas, e aquelas descritas no Capítulo (41), sobre Pesos e balanças. O primeiro foi escrito especificamente para a manipulação de prescrições. As especificações dos pesos dadas na seção (41) da USP foram escritas para as “pesagens exatas” dos ensaios da USP, e não para a manipulação de medicamentos por farmacêuticos. A recomendação de que uma categoria de peso seja escolhida de modo que a tolerância dos pesos não ultrapasse 0,1% da quantidade pesada, conforme Capítulo (41) não é um requisito para a pesagem feita na manipulação de medicamentos (8).
- e. Ao adquirir um conjunto de pesos para ser usado na manipulação ou nos testes para balanças, o farmacêutico deve solicitar mais informações ao vendedor sobre a classe do peso ou conjunto de pesos, visto que as descrições apresentadas nos catálogos, como “conjunto de pesos métricos precisos” e “pesos exatos”, não fornecem informações suficientes.

D. Papéis e recipientes de pesagem



Papéis e recipientes para pesagem.

1. Fármacos ou produtos químicos, ao serem pesados, nunca são colocados diretamente sobre o prato da balança; um papel de pesagem ou um recipiente descartável é colocado sobre o prato da balança, e a substância é colocada sobre ele. Um papel ou recipiente novo é usado para a pesagem de cada fármaco ou produto químico. Há várias razões para a utilização desses dispositivos: (i) protegem a balança de substâncias químicas nocivas ou corrosivas, (ii) evitam a contaminação cruzada de fármacos e produtos químicos e (iii) eliminam a necessidade de lavar o prato da balança entre pesagens diferentes de fármacos ou produtos químicos.
2. Papel de pesagem
 - a. Os papéis Glassine são os preferidos para a pesagem. Eles possuem uma superfície lisa e brilhante que não absorve os materiais colocados sobre eles, e fármacos e produtos químicos são facilmente deslizados e transferidos completamente. Papéis glassines vêm em vários tamanhos, de 3"× 3" a 6"× 6"

- b. Alguns farmacêuticos usam papéis usados no condicionamento de pós divididos como papéis de pesagem, uma vez que eles preferem os formatos retangulares ou os tamanhos disponíveis. Esses papéis são disponíveis como papéis vegetais e apresentam vários tamanhos. Eles são aceitáveis para a maioria dos propósitos, mas são mais absorventes do que o papel Glassine e não devem ser utilizados para a pesagem de líquidos viscosos, como alcatrão e ictamol.
 - c. Os papéis de pesagem devem ser dobrados para criar uma depressão ou um formato de “barco”, o que ajuda a conter a substância durante a pesagem e evita o derramamento sobre os pratos ou plataforma da balança. A maneira mais fácil de fazer um barco para a pesagem é juntar os quatro cantos do papel. A depressão também pode ser feita dobrando o papel em quatro e, em seguida, abrindo a folha ou fazendo pregas longitudinais de 1/4 a 1/2 polegada ao longo de cada lado do papel.
3. Recipientes para pesagem
- a. Os recipientes para pesagem estão disponíveis em uma grande variedade de tamanhos, formas e materiais. A maioria dos fornecedores de suprimentos para manipulação possui recipientes de pesagem de alumínio e poliestireno. Eles apresentam capacidades que variam de 5 a 250 mL e diferentes formatos: redondo, retangular, de barco, canoa e hexagonal.
 - b. Embora esses recipientes sejam muito acessíveis e a forma mais segura de conter substâncias para pesagem, eles também são mais caros do que os papéis de pesagem. Eles têm a vantagem de serem úteis para a pesagem de líquidos, pois possuem lados firmes que contêm de forma mais segura o líquido a ser pesado.

IV. PROCEDIMENTOS DE PESAGEM RECOMENDADOS

Esta seção fornece procedimentos e informações gerais para a pesagem em balança de torção de dois pratos e eletrônica digital. Esses procedimentos também são demonstrados no Material complementar *on-line* e uma lista abreviada dos mesmos é dada nas Figuras 14.2 e 14.3.

1. Posicione a balança sobre uma superfície plana em uma área longe de correntes de ar.
2. Verifique se o cavaleiro ou o mostrador de pesos está na posição zero.
3. Usando os pés de nivelamento situados na frente da balança, traga-a até o equilíbrio. Se a corrente de ar da sala afeta o movimento dos seus pratos, seu tampo deve ser fechado. Isso também é feito durante a pesagem.
4. Coloque um papel ou prato de pesagem em cada um dos pratos da balança. Eles devem ser colocados nos pratos da balança de uma forma que não interfiram sua livre circulação.
5. Com os papéis de pesagem na balança, repita o procedimento de trazer a balança ao equilíbrio. Isso é necessário porque existem diferenças no peso dos papéis, mesmo sendo do mesmo tipo e tamanho.
6. Durante a operação de pesagem, mantenha os pratos da balança em repouso quando adicionar alguma coisa neles.
7. Adicione os pesos externos na balança. Manuseie-os com pinças ou fórceps. Os pesos externos são adicionados no prato do lado direito da balança. Isso é importante, visto que os pesos do cavaleiro e do mostrador são adicionados nesse lado.
8. Usando uma espátula, adicione o material a ser pesado sobre o papel ou recipiente de pesagem colocado no prato do lado esquerdo da balança.
9. Libere os pratos da balança com o mecanismo de travagem e observe o ponteiro para determinar se você transferiu a quantidade desejada de material, ou se muito ou pouco material foi adicionado.
10. Se os pratos não estiverem em equilíbrio, volte à posição de repouso antes de adicionar ou retirar o material. Repita os passos 8 e 9 até que o ponteiro indique que o equilíbrio foi alcançado. Se um peso aproximado foi obtido, adicione devagar pequenas quantidades da substância até que o peso exato seja alcançado.
11. Trave os pratos da balança e remova todos os pesos, tanto os externos quanto os do cavaleiro. Enquanto você faz isso, verifique se os pesos selecionados estavam corretos. Recoloque-os nos compartimentos apropriados da caixa de pesos.
12. Se algum pó ou líquido for derramado acidentalmente sobre os pratos ou plataforma da balança, limpe a balança.

Figura 14.2 Procedimento para pesagem em uma balança de torção.

1. Posicione a balança sobre uma superfície plana em uma área longe de correntes de ar.
2. Ligue a balança e pressione o botão de tara, o visor digital deve mostrar 0,000 g. Se correntes de ar da sala estiverem afetando a balança (os números do mostrador digital oscilam para baixo e para cima), a tampa da balança deve ser fechada ou uma proteção contra a corrente de ar deve ser colocada no lugar. Isso também é válido para determinar o equilíbrio durante o processo de pesagem.
3. Coloque um papel ou recipiente de pesagem sobre o prato da balança. Tenha certeza de que ela está posicionada de forma que não sofra interferência da tampa da balança, caso seja necessário fechá-la durante o procedimento de pesagem.
4. Pressione o botão tara novamente para tarar o peso do papel ou recipiente de pesagem; o visor digital deve mostrar 0,000 g.
5. Usando uma espátula, adicione o material a ser pesado no papel ou recipiente de pesagem colocado sobre a balança até o valor desejado aparecer no mostrador.
6. Se algum pó ou líquido for derramado sobre os pratos ou plataforma da balança, limpe a balança.

Figura 14.3 Procedimento para pesagem em uma balança eletrônica.



A. Pesagem em uma balança de torção

1. Posicione a balança sobre uma superfície plana em uma área longe de correntes de ar.
2. Verifique se o cavaleiro ou o mostrador de pesos está na posição zero.
3. Usando os pés de nivelamento situados na frente da balança, traga-a até o equilíbrio. Ele é alcançado quando o ponteiro permanece em repouso no centro da escala ou quando se movimenta em igual número de divisões para a direita e para a esquerda da posição central. Se a corrente de ar da sala afeta o movimento dos pratos da balança, seu tampo deve ser fechado. Isso também é feito durante a pesagem.
4. Coloque um papel ou prato de pesagem em cada balança. Eles devem ser colocados nos pratos da balança de uma forma que não interfiram na sua livre circulação.
5. Com os papéis de pesagem na balança, repita o procedimento de trazer a balança ao equilíbrio. Isso é necessário porque existem diferenças no peso dos papéis, mesmo sendo do mesmo tipo e tamanho.
6. Durante a operação de pesagem, mantenha os pratos da balança em repouso ao adicionar papéis, pesos ou substâncias a serem pesados. Algumas balanças de torção mais novas permitem que o mostrador de peso seja ajustado sem que os pratos estejam em repouso.
7. Adicione os pesos externos na balança. Algumas balanças de prescrição de dois pratos têm duas escalas sobre a mesma graduação; uma é o sistema métrico (0,01 g) e outra o sistema de boticário (0,2 grãos). **Muita atenção deve ser dada ao utilizar esse mostrador para garantir que a escala correta esteja sendo lida.**
8. Manuseie os pesos externos com pinças, nunca com os dedos. Esses pesos são adicionados no lado direito da balança; tal procedimento é importante, pois os pesos do mostrador ou cavaleiro são adicionados nesse lado. Se uma combinação de pesos externos e da própria balança for utilizada, a colocação dos pesos do lado errado resultaria em um peso que é a diferença dos dois, em vez da soma. Se você não tiver feito a pesagem recentemente e esquecer qual o lado correto dos pesos externos, use algum peso e observe para qual lado a balança pende, este é o lado certo.
9. Usando uma espátula, adicione o material a ser pesado sobre o papel do prato situado no lado esquerdo da balança. Quando usar uma espátula para esse propósito, pode ser útil segurá-la entre os dedos polegar e médio para que o indicador fique livre para tocar na lâmina da espátula. Isso faz com que pequenas quantidades da substância sejam adicionadas a partir da espátula.
10. Libere os pratos da balança com o mecanismo de travagem e observe o ponteiro determinar se a quantidade desejada de material foi transferida ou se muito ou pouco material foi adicionado.
11. Se os pratos não estiverem em equilíbrio, volte à posição de repouso antes de adicionar ou retirar o material. Repita os passos 9 e 10 até que o ponteiro indique que o equilíbrio foi alcançado. Se um peso aproximado foi obtido, adicione devagar pequenas quantidades da substância até que o peso exato seja alcançado.
12. Trave os pratos da balança e remova todos os pesos. Tanto os externos quanto os do mostrador ou cavaleiro. Enquanto você faz isso, verifique se os pesos selecionados estavam corretos. Recoloque-os nos compartimentos apropriados da caixa de pesos.

13. Se algum pó ou líquido foi derramado acidentalmente sobre os pratos ou plataforma da balança, limpe a balança.



B. Pesagem em balança eletrônica

Consulte o manual do operador para as instruções específicas de pesagem para esta balança. Algumas balanças têm vários modos para diferentes sistemas de pesagem e duas faixas de capacidade de pesagem; certifique-se que a balança esteja no modo apropriado para a pesagem no sistema métrico na faixa apropriada para a pesagem que está sendo realizada. Os passos seguintes fornecem os procedimentos gerais para a maioria das balanças eletrônicas. Uma breve versão passo a passo é dada na Figura 14.3.

1. Posicione a balança sobre uma superfície plana, em uma área longe de correntes de ar.
2. Ligue a balança e pressione o botão de tara, o mostrador digital deve mostrar 0,000 g. Se uma corrente de ar da sala estiver afetando a balança (os números do mostrador oscilam para baixo e para cima), a tampa da balança deve ser fechada, uma proteção contra correntes de ar deve ser colocada no local, ou a balança deve ser instalada em outra área livre de correntes de ar. Isso também é válido para determinar o equilíbrio durante o processo de pesagem.
3. Coloque um papel ou recipiente de pesagem na balança. Tenha certeza de que ela está posicionada de forma que não sofra interferência da sua própria tampa ou da proteção contra correntes de ar caso seja necessário usá-las durante o processo de pesagem.
4. Pressione o botão tara novamente para tarar o peso do papel ou o recipiente de pesagem, o mostrador digital deve exibir 0,000 g.
5. Usando uma espátula, adicione o material a ser pesado no papel ou no recipiente de pesagem colocado sobre a balança. Ao usar uma espátula para esta finalidade, você pode achar útil segurá-la entre os dedos polegar e médio para que o indicador esteja livre para tocar na lâmina da espátula. Essa é uma boa maneira de verter pequenas quantidades de fármacos de modo controlado, a partir de um toque na espátula. À medida que você se aproximar do peso requerido do material, adicione cuidadosamente pequenas quantidades do mesmo, até que o peso exato seja alcançado. Se você ultrapassar o peso desejado, simplesmente remova o excesso de pó ou outro material com a espátula.
6. Se algum pó ou líquido for derramado acidentalmente sobre os pratos ou plataforma da balança, limpe a balança.

V.

VIDRARIAS VOLUMÉTRICAS

A. Definições

1. **Capacidade:** é o volume, na graduação máxima, que um recipiente conterá (denominado como “TC” ou *to contain*, em inglês) ou transferirá (denominado “TD” ou *to deliver*, em inglês) na temperatura indicada no recipiente. No geral, cálices graduados, buretas e provetas são calibrados TD, enquanto balões volumétricos, TC.
2. **Provetas graduadas:** consistem em um recipiente de medida que apresenta forma cilíndrica circular e reta, cujos lados são paralelos entre si e perpendiculares à base.



Provetas graduadas



Cálices graduados

- 3. Cálice graduado:** é um recipiente de medida cônico, cuja seção transversal é circular, mas os lados afastam-se a partir da base. A circunferência do recipiente é maior no topo do que na menor marca de graduação.
- B.** Recipientes volumétricos recomendados no Capítulo <1.176> da USP:
1. A USP tem dois capítulos sobre vidrarias volumétricas. O Capítulo <31>, Vidrarias volumétricas, é escrito para medidas precisas de volume realizadas nos testes da USP. O Capítulo <1.176> foi escrito para a prática da manipulação e lista as seguintes vidrarias para a medida de volumes de líquidos na manipulação e dispensação:
 - a. Buretas
 - b. Pipetas
 - c. Provetas
 - d. Cálices graduados
 - e. Conta-gotas
 2. Buretas, pipetas e provetas graduadas (sistema métrico ou apotecário)
 - a. O Capítulo <1.176> afirma que, para uso farmacêutico, essas vidrarias devem cumprir com as especificações estabelecidas no NTIS* COM-73-10504 (3). Esse documento é designado como Circular NBS 602, Testing Glass Volumetric Apparatus. Foi publicado pelo NBS (agora NIST) em 1959, mas não é encontrado mais na forma impressa e, portanto, não pode ser encomendado ao NTIS; encontra-se disponível em formato pdf no *site* da internet do NIST (9)
 - b. A NBS Circular 602 é um documento de 14 páginas com informações técnicas e especificações para muitos tipos de vidrarias volumétricas; entretanto, especificações para cálices graduados não estão incluídas nesse documento (10).
 - c. Segue um resumo da Circular 602 de especificações para buretas, pipetas e provetas graduadas utilizadas na farmácia. Essas informações devem ser úteis na tomada de decisões sobre a compra desses materiais. Muitas marcas de vidrarias volumétricas que estão disponíveis e são comercializadas para farmácias não apresentam essas especificações. (Lembre-se que a conformidade com essas especificações não é legalmente requerida a menos que seja determinado por lei estadual ou federal. Consulte os códigos e estatutos de farmácia aplicáveis para descobrir o que é exigido para o seu local de prática.)
 - (1) Constituídos de vidro de boa qualidade, transparente e livre de defeitos.
 - (2) Seção transversal circular que permita esvaziamento, drenagem e limpeza completos.
 - (3) Marcas de graduação que sejam finas e claras, permanentes e de largura uniforme e com espaço claro entre as linhas adjacentes.
 - (4) Marcas de graduação em apenas uma escala, métrica ou apotecária, mas não ambas.
 - (5) Graduado como *to contain* ou *to deliver* (em outras palavras, provetas graduadas que tenham uma escala numerada orientada para cima e também uma escala inversa orientada para baixo não cumprem tal norma).

*NTIS (National Technical Information Service) não deve ser confundido com o NIST; NTIS é uma agência do U.S. Commerce Department que serve como repositório e disseminador de informações e documentos governamentais.

- (6) Não há linhas de divisão entre a base e a primeira linha de graduação numerada (A NBS Circular 602 não traz nenhuma afirmação sobre a exigência de intervalo inicial [p. ex., um quinto da capacidade da vidraria] como existe para as provetas e cálices graduados no *Handbook 44*).
 - (7) Uma inscrição permanente com a capacidade e temperatura (20 ou 25°C) em que a vidraria deve ser usada, e se calibrado como TC (*to contain*) ou TD (*to deliver*) (10).
3. Cálices graduados
- a. O Capítulo (1.176) lista também cálices graduados como vidrarias de medida aceitáveis para a manipulação de medicamentos, e exige que essas vidrarias apresentem as especificações descritas na 4ª edição do *Handbook 44* (3). (Como é descrito no início deste capítulo, o *Handbook 44* foi publicado pela primeira vez em 1949, e é publicado anualmente após o Annual Meeting of NCWM, portanto, agora encontra-se bem além da 4ª edição. O documento completo, atualizado e várias edições anteriores encontra-se disponível no sítio da internet do NIST.)
 - b. Embora o Capítulo (1.176) especifique somente que os cálices graduados devem apresentar as especificações do *Handbook 44*, a seção sobre vidrarias do *Handbook 44* descreve tais especificações para ambos provetas e cálices (1,3).
 - c. A seguir é apresentado um resumo das especificações descritas na seção sobre vidrarias do *Handbook 44*. Para atender as normas do Capítulo (1.176), os cálices graduados para uso na manipulação devem ter essas características. Nos Estados onde estatutos exigem que as vidrarias cumpram com os requisitos descritos *Handbook 44*, todos aqueles utilizados na manipulação devem seguir tais normas.
 - (1) Fabricados de vidro de boa qualidade, claro, transparente, livre de defeitos, com espessura uniforme, porém não excessivamente espesso.
 - (2) Marcas de graduação que sejam contínuas, uniformes, claras e permanentes.
 - (3) Um intervalo inicial que não seja subdividido e que não seja menos que um quinto ou mais que um quarto da capacidade da vidraria (p. ex., para uma vidraria com capacidade de 100 mL, a primeira marca de graduação não pode ser inferior a 20 mL ou superior a 25 mL).
 - (4) Graduado *to deliver* a 20°C e permanentemente e visivelmente marcado com essa informação.
 - (5) Vidrarias com capacidade superior a 15 mL podem ser cilíndricas ou cônicas, mas os com capacidade inferior a 15 mL devem ser cilíndricas.
 - (6) As vidrarias podem ter uma dupla escala (mililitros e onças); para aquelas de escala única, a graduação principal deve envolver completamente a vidraria e as graduações secundárias devem se estender pelo menos até a metade; nas vidrarias de dupla escala deve existir um espaço livre entre as extremidades das graduações principais das duas escalas (1). (Lembre-se que a NBS Circular 602 não permite duas escalas; essa é provavelmente a razão pela qual as provetas possuem uma única escala, mas cálices, os quais precisam apenas atender ao *Handbook 44*, são disponíveis com duas escalas.)
 - d. As capacidades, faixas, intervalos e números de graduações para os vários tamanhos são fornecidos em uma tabela de valores no *Handbook 44* (1). Consulte este documento para obter detalhes.
4. Conta-gotas
- a. Especificações para conta-gotas são descritas nos Capítulos (1.176) e (1.101) da USP.
 - b. Conta-gotas graduados são descritos no Capítulo (1.101); quando mantidos na posição vertical, eles liberam gotas de água pesando entre 45 mg e 55 mg cada uma. Esse capítulo afirma que o erro de volume para tais conta-gotas não deve exceder 15% (11).
 - c. Conta-gotas não graduados são descritos no Capítulo (1.176); a dimensão da extremidade externa do conta-gotas não graduado é a mesma do conta-gotas graduado (3 mm), e o tamanho da gota é essencialmente o mesmo, mas a especificação descreve que 20 gotas de água pesam 1 g a temperatura de 15°C, com uma tolerância de 10% (3).
 - d. Observe que para ambos os tipos de conta-gotas, a calibração é feita em termos de água. Outros líquidos têm diferentes tensões superficiais e viscosidades, os quais proporcionam volumes de gotas diferentes. Portanto, se um conta-gotas for utilizado para a medida de um líquido, ele deve ser calibrado com o líquido a ser medido. Isso é feito segurando o conta-gotas verticalmente, liberando um determinado número de gotas em uma pequena proveta graduada e medindo exatamente o volume liberado.
 - e. Devido a disponibilidade geral e maior exatidão oferecida pelas seringas e pipetas, os conta-gotas têm utilidade limitada como dispositivos de medida para a manipulação.

C. Outras vidrarias volumétricas

Embora os seguintes itens não sejam listados como vidrarias volumétricas no *Handbook 44*, na NBS Circular 602, ou na USP, farmacêuticos e técnicos de farmácia costumam usá-las para medir volumes durante a manipulação de medicamentos. Cada uma tem vantagens e limitações que devem ser cuidadosamente consideradas.

1. Seringas

- a. As seringas descartáveis de plástico estão disponíveis em tamanhos que variam de 0,5 mL a 60 mL.
- b. As seringas pequenas de 1 e 3 mL são úteis para medir volumes menores que o mínimo de 2 mL recomendado para provetas de 10 mL. Micropipetas também são úteis para essa finalidade.
- c. As seringas de tamanho adequado podem ser preferidas em vez de provetas graduadas para a medida de líquidos viscosos, como glicerina ou óleo mineral, pois esses líquidos escoam lentamente e, às vezes, de forma incompleta a partir das provetas.

2. Béqueres graduados



Béqueres graduados

- a. Béqueres de vidro são utilizados na farmácia como recipientes para a manipulação de líquidos e para muitos outros fins. Eles estão disponíveis em tamanhos que variam de 50 a 1.000 mL e béqueres de maiores capacidades são disponibilizados por alguns fornecedores.
 - b. A maioria dos béqueres de vidro possui marcas de graduação pintadas. Geralmente, essas marcações não fornecem medidas de volume precisas e não são destinadas a medidas exatas. A menos que os béqueres sejam calibrados e marcados com água medida em uma proveta graduada, eles não devem ser utilizados quando medidas exatas forem requeridas, tal como quando o volume é ajustado ao volume final desejado.
- #### 3. Frascos de prescrição graduados
- a. Os frascos de prescrição de plástico âmbar, chamados de frascos de prescrição ovais (do inglês, *prescription ovals*), são usados na dispensação de medicamentos e outras preparações líquidas. Eles são comumente disponíveis nos seguintes tamanhos: 2, 3, 4, 6, 8 e 16 oz, que correspondem a capacidades métricas de 60, 90, 120, 180, 240 e 480 mL. Eles têm marcas de graduação em relevo ao seu redor.
 - b. Como os béqueres graduados, as marcações de volume nos frascos de prescrição graduados são aproximadas.
 - (1) As marcações de volume são suficientemente exatas para medir e dispensar um produto líquido fabricado, quando a concentração do produto não depende da exatidão destas.
 - (2) Embora os frascos de prescrição graduados não sejam destinados à medidas exatas, nos últimos anos a qualidade de algumas marcas de frascos melhoraram ao ponto de tornarem-se bastante exatos e proporcionarem erros de medida dentro dos limites usuais de $\pm 10\%$. Os farmacêuticos preferem muitas vezes completar o volume final das preparações líquidas manipuladas nos frascos de prescrição finais, especialmente no caso de preparações líquidas viscosas, visto que não há perda de material na transferência como a partir de uma proveta. Se frascos de prescrição estão sendo usados dessa maneira, as

marcações de calibração nos frascos devem ser checadas. Para fazer isso, meça exatamente a água ou outros líquidos móveis compatíveis em uma proveta graduada e use esse volume para verificar as marcações da graduação sobre o frasco.

VI. RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE VIDRARIAS VOLUMÉTRICAS

- A. Para a máxima exatidão na medida, selecione uma vidraria ou outro dispositivo de medida com uma capacidade igual ou ligeiramente maior do que a do volume a ser medido (3). Para vidrarias graduadas, quanto menor for o volume a ser medido como uma porcentagem da sua capacidade, maior será o percentual de erro a partir de um dado desvio na leitura do menisco. **A regra geral é medir volumes não menores que 20% da capacidade da vidraria.**
- B. Provetas graduadas são preferidas para a medida em relação aos cálices graduados. Devido ao diâmetro constante de uma proveta graduada, um dado desvio na leitura (p. ex., ± 1 mm) fornece um erro constante no volume medido ao longo de todo o comprimento da proveta. Isso não ocorre com os cálices graduados, em que o diâmetro aumenta de modo contínuo a partir da base até a marca de graduação superior. Portanto, um erro na leitura do menisco de ± 1 mm pode causar um erro no volume de 0,5 mL em qualquer ponto de uma proveta de 100 mL, mas esse mesmo desvio de 1 pode causar um erro de volume muito maior ($\sim 1,8$ mL) na marca de 100 mL de um cálice graduado de 4 oz (3).
- C. De acordo com o Capítulo (1.176) da USP, os cálices graduados com capacidade inferior a 25 mL não devem ser usados na manipulação de medicamentos (3). O *Handbook 44* limita em 15 mL (1).
- D. Ao ler o volume de líquido em uma vidraria ou outro dispositivo de medida volumétrico, a marca de graduação, o menisco do líquido e os olhos devem estar todos alinhados. Isso minimiza os erros causados pelo efeito de paralaxe.
- E. Como indicado na discussão sobre especificações para vidrarias volumétricas, estas devem conter uma inscrição com a temperatura em que foram calibradas; na maioria das vezes esta temperatura é de 20°C. Embora que as medidas idealmente devam ser feitas na mesma temperatura de calibração, na maioria das situações de manipulação, um desvio modesto dessa temperatura não causa um erro inaceitável na medida do volume. Se um volume muito preciso for necessário (p. ex., para propósitos analíticos), as temperaturas do líquido e do ambiente devem ser as mesmas da temperatura de calibração da vidraria, ou uma correção no volume em função da temperatura deve ser realizada. A NBS Circular 602 traz uma tabela com esses valores de correção para a água (10).

Referências

- Weights and Measures Division, NIST. NIST Handbook 44—2006 Edition, Specifications, tolerances, and other technical requirements for weighing and measuring devices. Gaithersburg, MD: Autor, 2006.
- National Conference on Weights and Measures. National type evaluation program (NTEP). <http://www.ncwm.net/ntep/>. Acessado em setembro de 2007.
- The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 1176. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007: 642–643.
- The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 795. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007: 316.
- Weights and Measures Division, NIST. Commonly asked questions about mass standards. <http://ts.nist.gov/WeightsAndMeasures/caqmass.cfm>.
- American Society for Testing and Materials. E 617–97 (2003) Standard specifications for laboratory weights and precision mass standards. West Conshohocken, PA: Autor, 2003.
- Troemner Mass Standards Handbook. Philadelphia: Troemner, Inc., 2000; 6–7.
- The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 41. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 67.
- National Institute of Standards and Technology. Technical notes and publications. <http://www.cstl.nist.gov/div836/836.01/Publications.html>. Acessado em setembro de 2007.
- Hughes JC. Testing glass volumetric apparatus. National Bureau of Standards Circular 602. Springfield, VA: The National Technical Information Service, 1959; 1–14.
- The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 1101. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006; 578.

Parte IV

Excipientes Farmacêuticos

Solventes Farmacêuticos e Agentes Solubilizantes

Melgardt de Villiers, PhD

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Informações gerais

Água

Alcoóis

Glicóis

Cetonas

Óleos

Ciclodextrinas

I.

INFORMAÇÕES GERAIS

- A. A água é o solvente ou veículo mais comumente usado e desejado para formas farmacêuticas líquidas para todos os usos.
- B. Outros solventes e veículos frequentemente empregados como ingredientes em medicamentos e preparações manipuladas incluem o álcool etílico, álcool isopropílico, a glicerina, o propilenoglicol e o polietilenoglicol 400.
- C. Alguns solventes são usados durante o processo de manipulação, para a realização de ensaios e testes ou para preparar medicamentos ou preparações especiais como o colódio flexível. Exemplos incluem acetona, éter e clorofórmio.
- D. Os óleos utilizados como solventes e veículos farmacêuticos incluem uma variedade de óleos vegetais e minerais. Exemplos incluem os óleos de milho, algodão e de amêndoas. Alguns óleos vegetais e essenciais especiais são usados principalmente como flavorizantes e aromatizantes. A seção *National Formulary* da USP-NF (1) tem monografias de vários óleos desse tipo, como os óleos de anis, limão e rosas. Eles são discutidos no Capítulo 21, Corantes, flavorizantes, edulcorantes e essências.
- E. A USP-NF lista artigos oficiais classificados como solventes e veículos por categorias em uma tabela de excipientes no *Front Matter* da seção NF (2). Eles são apresentados na Tabela 15.1. Observe que alguns artigos estão listados em ambas as categorias e alguns, como a Água Estéril para Inalação e Álcool Desidratado não são listados. O capítulo seguinte descreve os artigos encontrados com mais frequência na manipulação e prática farmacêutica.
- F. Na leitura e interpretação deste capítulo, note que o texto emprega a convenção usual colocando a primeira letra maiúscula para palavras que designam matérias-primas oficiais USP-NF (p. ex., Álcool, Água Purificada) e primeiras letras minúsculas das palavras que designam as substâncias químicas (p. ex., etanol e água).

Tabela 15.1 Excipientes USP e NF classificados como solventes e veículos

Solvente	Veículo
Acetato de Etila	Água Bacteriostática para Injeção
Acetona	Água de Hortelã
Água Estéril para Injeção	Benzoato de Alquila (C12-C15)
Água Estéril para Irrigação	Carreadores sólidos
Água para Injeção	Dextrose
Água Purificada	Elixir Aromático
Álcool	Elixir de Benzaldeído Manipulado
Álcool Butílico	Esferas de Açúcar
Álcool Diluído	Esqualeno
Álcool Isopropílico	Estéreis
Álcool Metílico	Flavorizados e/ou edulcorados
Benzoato de Benzila	Miristato de Isopropila
Cloreto de Metileno	Octildodecanol
Éter Monoetilico de Detilenoglicol	Oleaginosos
Glicerina	Oleato de Etila
Hexilenoglicol	Óleo de Amendoim
Hidrato de Amileno	Óleo de Amêndoas
Isobutil Metil Cetona	Óleo de Canola
Óleo de Amendoim	Óleo de Cártamo
Óleo de Canola	Óleo de Gergelim
Óleo de Gergelim	Óleo de Milho
Óleo de Milho	Óleo de Semente de Algodão
Óleo de Semente de Algodão	Óleo de Soja
Óleo Mineral	Óleo Mineral
Polietilenoglicol	Óleo Mineral Leve
Polietilenoglicol Monometil Éter	Óleo de Oliva
Polioxilglicéridos de Caprilcaproila	Palmitato de Isopropila
Polioxilglicéridos de Estearoila	Solução de Cloreto de Sódio Bacteriostática para Injeção
Polioxilglicéridos de Lauroila	Solução de Sorbitol
Polioxilglicéridos de Linoleoila	Xarope
Polioxilglicéridos de Oleoila	
Propilenoglicol	

Com permissão de United States Pharmacopeial Convention Inc. USP 30/ NF 25. 2006: Front Matter—NF: Excipients. Rockville, MD: Author, 2007.

Fonte: USP 30/ NF 25 2007. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention Inc., 2006: Front Matter—NF: Excipients.

- G. Há pouco tempo, a USP também começou a listar algumas ciclodextrinas que são utilizadas como agentes solubilizantes.

II.

ÁGUA

A. Informações gerais

1. A água é uma substância e um componente de formas farmacêuticas de tal importância que a USP descreve e estabelece especificações para os diferentes tipos de água na monografia oficial *General Notices* e no Capítulo (1.231) *Water for Pharmaceutical Purposes*.
2. Existem oito tipos oficiais de água. São elas: Água Purificada USP, Água para Injeção USP; Água para Hemodiálise USP; Água Estéril para Injeção USP; Água Estéril para Inalação USP; Água Bacteriostática para Injeção USP; Água Estéril para Irrigação USP e Água Estéril Purificada USP. (3). A designação USP significa que a água é o tema de uma monografia oficial na edição atual da USP com especificações diferentes para cada tipo. As últimas quatro são produtos “acabados” que são acondicionados e rotulados para tal. A Água Purificada USP, Água para Injeção USP e a Água para Hemodiálise USP, ao contrário, são componentes ou “matérias-primas”, como são chamadas pela USP, e destinam-se ao uso na produção de medicamentos.
3. Quando empregada na preparação de produtos farmacêuticos oficiais USP, a água deve apresentar os critérios especificados pela USP para cada tipo de medicamento a ser produzido. Por exemplo, a água empregada para a fabricação de formas farmacêuticas de uso parenteral deve atender as exigências para injetáveis encontradas no Capítulo (1) *Injections* da USP.

4. A matéria-prima de partida para a obtenção de todos os tipos de água descritos na USP é a água potável, tal como definido na *General Notices*: “A água potável que apresenta os requisitos de água para beber, conforme estabelecido na Resolução da Federal Environmental Protection Agency, pode ser empregada na preparação de produtos oficiais, incluindo os vários tipos de água”(1). Isso significa que a água potável pode ser empregada na fabricação e preparação de fármacos USP, bem como na obtenção de outros tipos de água. Ela não encontra, entretanto, as especificações necessárias para a preparação de formas farmacêuticas. A água usada para a preparação de formas farmacêuticas deve ser uma daquelas descritas nas monografias da USP, conforme mencionado posteriormente.
5. Além da Água para Injeção e da Água Purificada USP, na Europa existe uma terceira classe chamada *água altamente purificada*, um grau superior da Água Purificada USP. Ao contrário da Água para Injeção, que ainda é produzida de forma tradicional, a água altamente purificada não é fervida. Em vez disso, ela passa por várias etapas de pré-tratamento, uma ou duas etapas de osmose reversa, uma etapa de deionização e, algumas vezes, é submetida à radiação ultravioleta antes de passar por uma última etapa de filtração. O resultado final é uma água altamente purificada, a qual é equivalente à Água para Injeção, porém produzida com um custo menor.

B. Tipos de Água USP–NF

1. Água Purificada USP (3,5)

$$\text{H}_2\text{O MM} = 18,02$$

- a. Preparação
 - (1) Produzida a partir da água conforme a regulamentação da Federal Environmental Protection Agency (EPA) *National Primary Drinking Water Regulations* ou conforme às regulamentações da União Europeia ou do Japão.
 - (2) Processada por destilação, tratamento em coluna de troca iônica, osmose reversa ou outro método aceitável.
 - (3) Não são adicionadas substâncias (como conservantes).
 - b. Descrição: líquido claro, incolor e inodoro.
 - c. Especificações
 - (1) Atende às especificações da USP dos Capítulos <643>, Carbono orgânico total, e <645>, Condutividade da água.
 - (2) Endotoxinas bacterianas (pirogênios): nenhuma especificação.
 - (3) Pureza bacteriológica: em conformidade com as regulamentações da EPA para água potável.
 - d. Acondicionamento e armazenamento: quando acondicionada, use recipientes perfeitamente fechados.
 - e. Rotulagem: quando acondicionada, inclua no rótulo o método de preparação.
 - f. Usos
 - (1) O Capítulo <795> afirma que para manipulações não estéreis, os farmacêuticos devem usar a Água Purificada USP (6), que deve satisfazer os critérios que asseguram a estabilidade da preparação (p. ex., sólidos dissolvidos, pH).
 - (2) É empregada como solvente ou veículo na preparação de formas farmacêuticas destinadas ao uso interno ou externo.
 - (3) Não deve ser empregada quando a esterilidade é requerida, a menos que apresente as exigências estabelecidas no Capítulo <71> da USP Teste de esterilidade ou seja previamente esterilizada por filtração ou autoclavagem. Deve, então, ser protegida da contaminação microbiana.
 - (4) Não deve ser empregada para preparar produtos parenterais, a menos que possa ser assegurado que ela apresente os critérios de esterilidade e de ausência de endotoxinas bacterianas para administração parenteral.
- ##### 2. Água Purificada Estéril USP (3,5)
- a. Preparação
 - (1) Preparada a partir da Água Purificada que foi esterilizada e devidamente acondicionada.
 - (2) Não são adicionadas substâncias (como conservantes).
 - b. Descrição: líquido claro, incolor e inodoro.
 - c. Especificações
 - (1) Atende aos requisitos da USP dos Capítulos <642> Carbono orgânico total e <645> Condutividade da água da USP. Carbono orgânico total (TOC, do inglês, *total organic carbon*) é uma determinação indireta de moléculas orgânicas presentes nas águas farmacêuticas, medidas

como carbono. A condutividade elétrica da água é uma medida do fluxo de elétrons facilitado por íons através dela, sendo, portanto, uma medida da presença de íons estranhos.

(2) Endotoxinas bacterianas (pirogênicos): nenhum especificação.

(3) Pureza bacteriológica: atende aos requisitos do Capítulo <71> para Esterilidade. Partes deste capítulo geral da USP foram harmonizadas com os textos correspondentes da *European Pharmacopeia* e/ou *Japanese Pharmacopeia*.

(4) pH: entre 5,0 e 7,0.

(5) Outras especificações conforme preconizado na USP para amônia, cálcio, cloreto, sulfato e substâncias oxidáveis.

d. Acondicionamento e armazenamento: recipientes perfeitamente fechados.

e. Rotulagem: rotule com o método de preparação e que não é para uso parenteral.

f. Usos

(1) É usada como um veículo ou solvente para a preparação de formas farmacêuticas para uso interno ou externo.

(2) Não é para administração parenteral.

3. Água para Injeção USP (3,5)

a. Preparação

(1) Purificada por destilação ou osmose reversa, não por deionização devido às endotoxinas bacterianas que podem crescer na câmara de deionização alcançando níveis que excedem os especificados pela USP.

(2) Nenhuma substância é adicionada (como conservantes).

b. Descrição: líquido claro, incolor e inodoro.

c. Especificações

(1) Endotoxinas bacterianas (pirogênicos, Capítulo <151> Teste de pirogênicos da USP): não mais do que 0,25 unidades de endotoxinas USP por mL (Capítulo <85>, Teste de endotoxinas bacterianas, da USP)

(2) Todas as exigências para Água Purificada.

d. Usos: a Água para Injeção é uma matéria-prima de partida para a fabricação de produtos parenterais. Ela deve ser processada posteriormente antes de ser usada ou durante a preparação do produto. A monografia da USP tem a seguinte nota sobre a sua utilização:

NOTA – A Água para Injeção é destinada ao uso como solvente para a preparação de soluções parenterais. Quando utilizada para a preparação de soluções parenterais sujeitas à esterilização final, use meios adequados para minimizar o crescimento microbiano, ou primeiro torne água para injeção estéril e, em seguida, proteja-a da contaminação microbiana. Para soluções parenterais preparadas sob condições assépticas e que não são esterilizadas por filtração ou no recipiente final, torne primeiro a água para injeção estéril e, posteriormente, proteja-a da contaminação microbiana (5).

4. Água Estéril para Injeção USP (3,5)

a. Preparação

(1) Preparada a partir da Água para Injeção, a qual é esterilizada e acondicionada de maneira apropriada.

(2) Não são adicionadas outras substâncias (como conservantes).

b. Descrição: líquido claro, incolor e inodoro.

c. Especificações

(1) Todas as exigências estabelecidas para Água Purificada Estéril

(2) Material particulado: atende às exigências do Capítulo <788> da USP, Materiais particulados em injeções. Neste contexto, material particulado é definido como substâncias estranhas móveis, de origem aleatória, outras além de bolhas de gás, que não podem ser quantificadas pela análise química, devido à pequena quantidade de material presente (7). Soluções injetáveis, incluindo soluções reconstituídas a partir de pós estéreis destinados ao uso parenteral, devem estar livres de qualquer material particulado que possa ser observado na inspeção visual (4,7).

(3) Endotoxinas bacterianas (pirogênicos): não mais de 0,25 Unidades de Endotoxina USP por mL.

(4) Pureza bacteriológica: cumpre as exigências estabelecidas para Água Estéril Purificada (Capítulo <71>, Teste de Esterilidade).

d. Acondicionamento e acondicionamento: frascos plásticos ou de vidro de dose unitária não superior a 1 litro. Frascos de vidro Tipo I ou II são preferidos.

- e. Rotulagem: o rótulo deve indicar que não houve a adição de conservantes ou outras substâncias. Rotule também que não é aceitável a sua utilização por via intravascular, a menos que seja antes tornada isotônica pela adição de um soluto apropriado.
 - f. Usos
 - (1) Veículo para soluções parenterais de grande volume.
 - (2) Solvente para fármacos destinados à administração parenteral.
5. Água Estéril para Inalação USP (3,5)
- a. Preparação
 - (1) Preparada usando Água para Injeção, a qual é esterilizada e acondicionada de modo apropriado.
 - (2) Não são adicionadas outras substâncias, exceto agentes antimicrobianos quando for empregada em umidificadores ou outros dispositivos, que podem torná-la contaminada.
 - b. Descrição: líquido claro, incolor e inodoro.
 - c. Especificações
 - (1) Todas as exigências para a Água Purificada Estéril, exceto pH.
 - (2) Endotoxinas bacterianas (pirogênios): não mais que 0,5 Unidades de Endotoxina USP por mL.
 - (3) Pureza bacteriológica: atende as exigências de esterilidade descritas na USP.
 - (4) pH: 4,5 a 7,5.
 - d. Acondicionamento e armazenamento: frascos de plástico ou vidro; vidros do Tipo I e II são preferíveis.
 - e. Rotulagem: o rótulo indica que é apenas para terapia por inalação e não para uso parenteral.
 - f. Usos
 - (1) Em umidificadores para adicionar umidade ao ambiente.
 - (2) Como solventes para fármacos a serem administrados por inalação.
 - (3) A seguinte nota é encontrada na monografia da USP:

NOTA – “Não use a Água Estéril para Inalação para administração parenteral ou em outra forma farmacêutica estéril oficial” (5).
6. Água Estéril para Irrigação USP (3,5)
- a. Preparação
 - (1) Preparada a partir da Água para Injeção que foi esterilizada e adequadamente acondicionada.
 - (2) Não são adicionadas outras substâncias (como conservantes).
 - b. Descrição: líquido claro, incolor e inodoro.
 - c. Especificações
 - (1) Todas as exigências para a Água Esterilizada Purificada
 - (2) Endotoxinas bacterianas (pirogênios): atende o teste de endotoxinas de Água para Injeção.
 - (3) Pureza bacteriológica: atende as exigências para Água para Injeção.
 - d. Acondicionamento e armazenamento: frascos de vidro ou plástico de dose única. Frascos de vidro do Tipo I ou II são preferíveis. Os recipientes podem apresentar volume maior que 1 L e sistema de fechamento que facilite o rápido esvaziamento.
 - e. Rotulagem: indique no rótulo que nenhum conservante ou outra substância foi adicionado. Da mesma forma, as indicações “Unicamente para irrigação” e “Não utilizar como injeção” devem ser incluídas.
 - f. Usos
 - (1) Como líquido para irrigação.
 - (2) Como solvente para fármacos administrados por irrigação, geralmente para exercer efeito localizado.
7. Água Bacteriostática para Injeção USP (3,5)
- a. Preparação
 - (1) Preparada a partir da Água Estéril para Injeção, a qual é esterilizada e acondicionada de forma adequada
 - (2) Substâncias adicionadas: um ou mais agentes antimicrobianos são adicionados.
 - b. Descrição: líquido claro, incolor e inodoro ou que possivelmente apresenta odores relacionados às substâncias antimicrobianas adicionadas.
 - c. Especificações
 - (1) Material particulado: atende as exigências para Água Estéril para Injeção.
 - (2) Endotoxinas bacterianas (pirogênios): não mais que 0,5 Unidades de Endotoxina USP por mL.

- (3) Pureza bacteriológica: atende as exigências de esterilidade descritas na USP.
- (4) pH: 4,5–7,0.
- (5) Atende as exigências de eficácia do Capítulo <51>, Teste de eficácia antimicrobiana; rótulo deve conter o teor de agente(s) antimicrobiano(s) no Capítulo <341>, Teor de agentes antimicrobianos.
- (6) Atende as exigências para Água Estéril Purificada, exceto pH, amônia, cloreto e substâncias oxidáveis.
- d. Acondicionamento e armazenamento: frascos de plástico ou de vidro de dose única ou múltipla com volume não superior a 30 mL; frascos de vidro do Tipo I ou II são preferíveis.
- e. Rotulagem: indique no rótulo o nome e a quantidade de conservante(s). Da mesma forma, indique em letras maiúsculas, em negrito e com uma cor contrastante (de preferência em vermelho): **NÃO PODE SER USADO EM RECÉM-NASCIDOS**.
- f. Usos
 - (1) Como solvente para fármacos administrados por via parenteral, quando a conservação da solução é desejada e quando os agentes antimicrobianos não forem incompatíveis com os fármacos da preparação.
 - (2) Não deve ser empregada quando grandes volumes são necessários na administração parenteral. Se volumes maiores são necessários (> 30 mL), a Água Estéril para Injeção deve ser usada. Mesmo para volumes moderados (> 5 mL), o uso da Água Estéril para Injeção é preferível.

III.

ALCOÓIS

A. Informações gerais

1. Na química orgânica, os alcoóis apresentam a fórmula geral R-OH, em que R representa um grupo hidrocarboneto. Em farmácia, quando o termo *álcool* é empregado, apresenta um significado mais restrito. A seção *General Notices* da USP afirma (1):

Álcool – Todas as declarações de porcentagens de álcool, quando descritas em *Alcohol content*, referem-se à percentagem por volume de C₂H₅OH a 15,56°C. Quando a referência é feita em termos de C₂H₅OH, a entidade química apresentando concentração absoluta (100%) é intencionada.

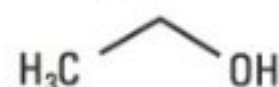
Álcool – Quando o “álcool” for empregado em formulações, ensaios ou análises da monografia *Alcohol* devem ser realizados (1).

Portanto, quando a prescrição médica ou uma fórmula farmacêutica apresentar o álcool como um dos componentes, a monografia *Alcohol USP* deve ser empregada. Outro álcool, como o álcool isopropílico, não deve ser usado quando o termo *álcool*, sem o modificador, estiver escrito.

2. Se uma prescrição explicita o álcool, como o álcool isopropílico, o álcool especificado deve ser usado. Os diferentes alcoóis não podem ser substituídos na prescrição sem o consentimento do prescritor, como, por exemplo, o ácido acetilsalicílico pode ser substituído pelo acetaminofeno. Os alcoóis variam muito em relação a sua toxicidade; um único átomo de carbono separa o etanol farmacêutico do metanol que é tóxico. Tenha certeza de usar apenas alcoóis que são aprovados para o fim pretendido, seja de uso interno ou externo, ou como um solvente para o processamento. O metanol é muito tóxico e nunca deve ser usado na preparação de formas farmacêuticas.
3. Os cálculos que envolvem teor de álcool e rotulagem têm levado a várias confusões. Exemplos e explicações podem ser encontrados no Capítulo 8, Expressões de quantidade e de concentração e cálculos.

B. Tipos de Álcool (R-OH) da USP-NF

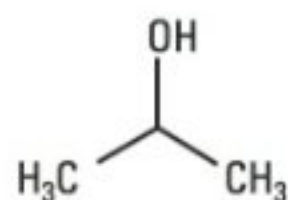
1. Álcool (Etanol, Álcool Etílico) (5)



- a. Álcool USP (1,5,8)

- (1) Teor: não menos que 92,3% e não mais que 93,8%, em massa (m/m), correspondente a não menos que 94,9% e não mais que 96,0% em volume (v/v) de C₂H₅OH.
- (2) Descrição: líquido claro, incolor, móvel, volátil, inflamável; entra em ebulição a 78°; tem um odor característico.
- (3) Densidade específica: entre 0,812 e 0,816.
- (4) Rotulagem: “O teor de álcool em uma preparação líquida deve ser indicada no rótulo como uma porcentagem (v/v) de C₂H₅OH”(1).

- (5) Solubilidade: miscível com água, Álcool Isopropílico, Glicerina, Acetona, Propilenoglicol, Polietilenoglicol 400, éter e clorofórmio; mistura-se com Óleo de Rícino, mas não com outros óleos fixos e nem com óleo mineral.
 - (6) É usado como um veículo para a preparação de formas farmacêuticas de uso interno ou externo. É um antisséptico/desinfetante eficaz, sendo germicida em concentrações acima de 60%. Sua concentração usual como um antisséptico é de 70%.
 - (7) Acondicionamento e armazenamento: em recipiente perfeitamente fechado longe do fogo.
- b. Álcool Desidratado USP (5,8)
- (1) Teor: Teor: não menos que 99,2% em massa (m/m), correspondente a não menos que 99,5% em volume (v/v) de C_2H_5OH .
 - (2) Descrição: líquido volátil, claro, incolor, móvel, inflamável; entra em ebulição a 78°C; tem um odor característico.
 - (3) Densidade específica: não mais que 0,7964.
 - (4) Use essa preparação quando o Álcool “Desidratado” ou “Absoluto” é solicitado em uma fórmula (1).
 - (5) Acondicionamento e armazenamento: em recipiente perfeitamente fechado longe do fogo.
- c. Álcool Desidratado para Injeção USP (5,8)
- (1) A injeção é de álcool desidratado que é aceitável para uso parenteral.
 - (2) Descrição: líquido volátil, claro, incolor, móvel, inflamável; entra em ebulição a 78°C; tem odor característico.
 - (3) Densidade específica: não mais que 0,8035.
 - (4) Atende as exigências para Álcool Desidratado mais as exigências para produtos parenterais encontrados no Capítulo (1), Injeções. Essas incluem especificações de esterilidade, pirogenidade, material particulado e outros contaminantes.
 - (5) Acondicionamento e armazenamento: recipientes de vidro Tipo I de dose única são preferidos. O recipiente pode conter gás inerte.
- d. Álcool Diluído NF (8,9)
- (1) Teor: uma mistura de Álcool e Água, não menos que 41,0% e não mais que 42,0% em massa (m/m), correspondente a não menos que 48,4% e não mais que 49,5% em volume (v/v) de C_2H_5OH .
O Álcool Diluído pode ser preparado da seguinte forma:
Álcool 500 mL
Água Purificada 500 mL
Meça o Álcool e a Água Purificada separadamente, a uma mesma temperatura, e misture-os. Se a água, o Álcool e a mistura resultante forem medidos a 25°C, o volume da mistura será de cerca de 970 mL.
 - (2) Descrição: líquido móvel, claro, incolor, com um odor característico.
 - (3) Densidade específica: entre 0,935 e 0,937.
 - (4) Acondicionamento e armazenamento: em recipiente perfeitamente fechado, longe do fogo.
- e. Álcool para limpeza USP (5,8)
- O ÁLCOOL PARA LIMPEZA NÃO DEVE SER CONFUNDIDO COM O ÁLCOOL ISOPROPÍLICO PARA LIMPEZA, O QUAL SERÁ ABORDADO POSTERIORMENTE.**
- (1) Teor de Álcool: 68,5% a 71,5% em volume de Álcool Desidratado.
 - (2) Outros teores: é preparado em conformidade com as especificações da Fórmula 23-H (U.S. Treasury Department, Bureau of Alcohol, Tobacco, and Firearms): 8 partes por volume de Acetona, 1,5 partes por volume de Metilisobutilcetona e 100 partes por volume de etanol. Além de conter água, etanol e desnaturantes, o Álcool para limpeza também pode conter estabilizantes, perfumes ou corantes que são aprovados pela FDA para uso em medicamentos. Em cada 100 mL, tem menos de 355 mg de octa-acetato de sacarose ou não menos que 1,4 mg de benzoato de denatônio.
 - (3) Descrição: como o Álcool, exceto que ele pode ser corado por causa da adição de corante; o odor depende da presença de outros aditivos, como perfumes.
 - (4) Densidade específica: entre 0,869 e 0,877.
 - (5) O Álcool para limpeza é apenas para uso externo. Pode ser usado como um veículo ou solvente para fármacos que são usados em medicamentos de uso tópico. É um antisséptico eficaz.
 - (6) Rotulagem: rotule que é inflamável.
 - (7) Acondicionamento e armazenamento: em recipiente perfeitamente fechado, longe do fogo.

2. Álcool Isopropílico (2-propanol) (5)**a. Álcool Isopropílico USP (5,8)**

- (1) Teor: não menos que 99% de $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$.
- (2) Descrição: líquido transparente, móvel, incolor, volátil e inflamável; com odor característico.
- (3) Densidade específica: entre 0,783 e 0,787.
- (4) Solubilidade: miscível com água, álcool, glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol 400, acetona, éter e clorofórmio. Imiscível com óleos fixos e com o óleo mineral.
- (5) Empregado apenas para uso externo. Pode ser usado como um veículo ou solvente para fármacos que são usados em medicamentos de uso tópico. Em concentrações $\geq 70\%$, é um desinfetante eficaz. É superior ao etanol como antisséptico.
- (6) Acondicionamento e armazenamento: em recipientes perfeitamente fechados, longe do fogo.

b. Álcool Isopropílico para Limpeza USP (5,8)

- (1) Teor: não menos que 68% e não mais que 72% de Álcool Isopropílico por volume (v/v), sendo o restante constituído de água; com ou sem estabilizantes, essências oleosas e corantes autorizados pela FDA para o emprego em medicamentos.
- (2) Descrição: é semelhante ao Álcool Isopropílico, exceto pelo fato de poder apresentar cor devido à adição de corantes. A presença de odores depende da adição de outras substâncias, como essências.
- (3) Densidade específica: entre 0,872 e 0,883.
- (4) O Álcool Isopropílico para Limpeza é empregado apenas para uso externo. Pode ser usado como um veículo ou solvente para fármacos que são usados em medicamentos de uso tópico. Apresenta ação antisséptica.

c. Álcool Isopropílico Azeotrópico USP (5,8)

- (1) Teor: não menos que 91,0 % e não mais que 93,0 % de Álcool Isopropílico por volume (v/v), sendo o restante constituído de água.
- (2) Descrição: semelhante ao Álcool Isopropílico.
- (3) Densidade específica: entre 0,815 e 0,810.
- (4) Acondicionamento e armazenamento: em recipientes perfeitamente fechados, longe do fogo.

C. Uso de Álcool em medicamentos de uso pediátrico

1. Durante muito tempo, a American Academy of Pediatrics tem alertado sobre o uso de Álcool em medicamentos orais para crianças (10). Isto levou a FDA a definir os limites máximos de concentração de álcool em medicamentos de venda livre, destinados à ingestão oral (11).
 - a. Nos produtos rotulados para uso por adultos e crianças com 12 anos de idade ou mais, a quantidade de álcool no produto não deve exceder 10%.
 - b. Nos produtos rotulados para uso por crianças de 6 a 12 anos de idade, a quantidade de álcool no produto não deve exceder 5%.
 - c. Nos produtos rotulados para uso por crianças menores de 6 anos de idade, a quantidade de álcool no produto não deve exceder 0,5%.
2. Além disso, a quantidade de álcool presente no produto deve ser indicada em termos de % v/v de álcool absoluto, a 15,56°C e a indicação da porcentagem presente no produto deve aparecer bem visível e evidente na “frente do medicamento”. Para qualquer medicamento de venda livre destinado à ingestão contendo oral menos que 0,5% de álcool e rotulado para uso por crianças de 6 a 12 anos de idade, o rótulo deve conter a seguinte declaração na seção de orientações para uso: “Consulte um médico para uso em crianças menores de 6 anos de idade.”
3. Os medicamentos que se seguem estão temporariamente isentos dessas disposições: (i) extrato fluido aromático de cáscara, (ii) extrato fluido de cáscara sagrada, e (iii) medicamentos homeopáticos de uso oral. O xarope de ipeca é isento do disposto para crianças menores de 6 anos de idade, pois é um importante medicamento de venda livre que é usado para causar vômito no caso de intoxicação. O álcool é usado na preparação do xarope para garantir a completa extração dos alcalóides do pó de ipeca. Como resultado, o xarope de ipeca contém entre 1,0 e 2,5% de álcool.

Para cumprir com tal exceção, os rótulos dos produtos de ipeca devem conter uma declaração visível em letras vermelhas e caixa alta afirmando: “Para uso em emergências para provocar vômito em caso de intoxicação. Antes de usar, contate imediatamente um médico, o *Control Center* de intoxicação ou a emergência do hospital, para aconselhamento.” O rótulo deve indicar também: “dose habitual: 1 colher de sopa (15 mililitros) em crianças com mais de 1 ano de idade.”

4. Esses regulamentos da FDA atingem apenas medicamentos de venda livre de uso oral, assim, produtos como antissépticos bucais, que contêm um alto teor alcoólico, permanecem isentos. Além disso, é permitida uma maior flexibilidade para a prescrição de medicamentos manipulados. Ver o Exemplo de Prescrição 31.2, no Capítulo 31, para exemplo de cálculo envolvendo álcool em uma preparação pediátrica manipulada prescrita.

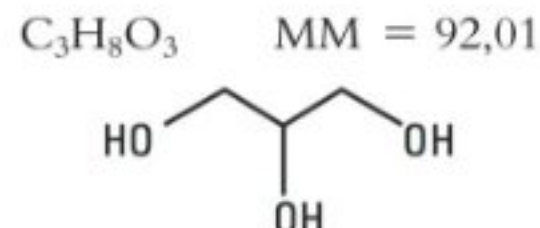
IV. GLICÓIS

A. Informações gerais

1. Os glicóis são di-hidroxi alcoóis. Devido a sua estrutura química, eles têm mais de um sítio para a formação de ligações de hidrogênio e, portanto, considerando as suas massas moleculares, apresentam solubilidade aquosas maiores e pontos de ebulição mais elevados (são menos voláteis) do que um comparável hidroxiálcool. Por exemplo, o etanol apresenta ponto de ebulição de 78°C, enquanto o estruturalmente comparável di-hidroxi etilenoglicol tem um ponto de ebulição de 197°C. O etilenoglicol deve a sua utilidade como um anticongelante devido as suas propriedades de baixo ponto de congelamento, elevado ponto de ebulição e alta solubilidade aquosa. Da mesma forma, os polietilenoglicóis têm elevada solubilidade em água, embora sejam compostos orgânicos de elevada massa molecular.
2. Tal como acontece com alcoóis, os glicóis variam muito em relação a sua toxicidade, e um único átomo de carbono separa o farmacologicamente útil e não tóxico propilenoglicol do altamente tóxico etilenoglicol. Tenha certeza de usar apenas glicóis aprovados para a finalidade pretendida, seja para uso interno ou externo.

B. Tipos de glicóis USP-NF

1. Glicerina USP (glicerol) (5,8)

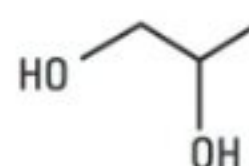


- a. Teor: não menos que 99,0 % e não mais que 101,0 % de $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$.
- b. Descrição: líquido viscoso, incolor, claro; praticamente inodoro e higroscópico, pH neutro.
- c. Densidade específica: não menos que 1,249.
- d. Solubilidade: miscível com água, etanol, álcool isopropílico, propilenoglicol e polietilenoglicol 400; solúvel na concentração de 1 g/15 mL de acetona; insolúvel em clorofórmio, éter, óleos fixos, óleo mineral e óleos voláteis.
- e. É empregado como solvente ou veículo para a preparação de formas farmacêuticas destinadas ao uso interno ou externo. Apresenta propriedades umectantes e conservantes.
- f. Acondicionamento e armazenamento: em recipiente perfeitamente fechado.

Nota: Em maio de 2007, a FDA emitiu um alerta aos fabricantes de produtos farmacêuticos, fornecedores, reembaladores de medicamentos e profissionais da saúde que manipulam medicamentos, para que sejam cuidadosos em garantir que a glicerina, um edulcorante utilizado mundialmente em medicamentos de venda livre e que são vendidos mediante prescrição, não esteja contaminada com dietilenoglicol (DEG). O DEG é um veneno conhecido, usado como anticongelante e como solvente. O incidente mais recente de envenenamento ocorreu no Panamá em setembro de 2006 e envolveu glicerina contaminada com DEG, usada em xarope para a tosse, o que resultou em dúzias de internações por danos graves e mais de 40 mortes. No final de 1995 e início de 1996, pelo menos 80 crianças morreram no Haiti devido ao emprego de glicerina contaminada com DEG em um xarope de acetaminofeno. Entre 1990 e 1998, incidentes semelhantes de intoxicação por DEG ocorreram na Argentina, Bangladesh, Índia e Nigéria resultando em centenas de mortes. Em 1937, mais de 100 pessoas morreram nos Estados Unidos após a ingestão do Elixir de Sulfanilamida contaminado com DEG, o qual foi usado para tratar infecções. Esse incidente levou à promulgação da Federal Food, Drug and Cosmetic Act, o qual é o principal estatuto dessa Nação sobre a regulamentação de medicamentos (12).

2. Solução Oral de Glicerina USP (5,8)

- a. Teor: não menos que 95,0% e não mais que 105,0% de $C_3H_8O_3$.
 - b. Descrição: semelhante à Glicerina USP, exceto que o pH é entre 5,5 e 7,5.
 - c. Solubilidade: semelhante à Glicerina USP.
 - d. É usado como um veículo ou solvente para a preparação de formas farmacêuticas de uso oral.
 - e. Acondicionamento e armazenamento: em recipiente perfeitamente fechado.
3. Solução Oftálmica de Glicerina USP (5,8)
- a. Teor: não menos que 98,5% de $C_3H_8O_3$; pode conter um ou mais conservantes antimicrobianos adequados.
 - b. Descrição: semelhante à Solução Oral de Glicerina USP, exceto que é estéril.
 - c. Solubilidade: semelhante à Glicerina USP.
 - d. Para uso oftálmico.
 - e. Acondicionamento e armazenamento: em recipientes de vidro ou plástico, perfeitamente fechados, com volume não superior a 15 mL e protegido da luz. O recipiente ou embalagem externa é lacrado e à prova de violação para que a esterilidade seja garantida na abertura.
4. Propilenoglicol USP (5,8,13)



- a. Teor: não menos que 99,5% de $C_3H_8O_2$.
 - b. Descrição: líquido viscoso, incolor e claro; praticamente inodoro e higroscópico.
 - c. Densidade específica: entre 1,035 e 1,037.
 - d. Solubilidade: miscível com água, álcool etílico e isopropílico, acetona, glicerina, polietilenoglicol 400, clorofórmio e éter; dissolve muitos óleos voláteis, mas é imiscível com óleos fixos e com o óleo mineral.
 - e. É empregado como solvente ou veículo para a preparação de formas farmacêuticas destinadas ao uso interno ou externo. É igualmente útil como umectante e conservante.
5. Polietilenoglicol NF(8,9,13)
- a. Polietilenoglicol, também conhecido como PEG, consiste em um polímero do óxido de etileno e água. Apresenta a fórmula estrutural $H(OCH_2CH_2)_nOH$, em que n representa o número de unidades de óxido de etileno.
 - b. Os PEGs são rotulados com um número que indica o a massa molecular nominal média do polietilenoglicol. Essa massa molecular varia entre 200 e 8.000; os polietilenoglicóis 200, 300, 400 e 600 são líquidos em temperatura ambiente, e aqueles polímeros de maior massa molecular apresentam-se na forma sólida (ver Capítulo 24, Tabela 24.1).
 - c. O polietilenoglicol 400 é o PEG líquido mais comumente utilizado como veículo ou solvente na preparação de formas farmacêuticas destinadas ao uso interno e externo. É um líquido viscoso, incolor, claro, pouco higroscópico e com leve odor. Congela a $6^\circ C$ e apresenta densidade específica de 1,12 a $25^\circ C$.
 - d. Solubilidade: todos os PEGs são solúveis em água e muitos são solventes orgânicos. O PEG 400 é miscível com água, álcool etílico e isopropílico, acetona, glicerina e propilenoglicol. É imiscível com óleos fixos e com óleo mineral.
 - e. Acondicionamento recomendado: recipientes perfeitamente fechados.

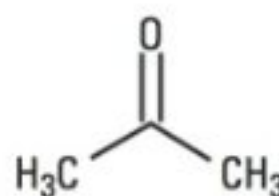
V.

CETONAS

A. Informações gerais

1. Existem apenas dois veículos oficiais no grupo das cetonas, Acetona e Metilisobutilcetona. A Metiletilcetona não é uma substância oficial, mas é descrita na seção reagente da USP, uma vez que é usada como solvente em ensaios, análises e processamento.
2. As cetonas oficiais têm utilidade limitada devido a sua volatilidade, inflamabilidade e toxicidade. Elas têm algumas propriedades únicas que as tornam úteis como solventes.

B. Acetona NF (9,13)



1. Descrição: líquido volátil, móvel, incolor e transparente que entra em ebulição a 56,5°C. Apresenta odor característico. Uma solução 1 para 2 com água apresenta pH neutro.
PRECAUÇÃO – *A acetona é muito inflamável. Não empregar onde possa sofrer ignição.*
2. Densidade específica: 0,788 (não > 0,789).
3. Solubilidade: miscível com água, álcool, éter, clorofórmio e na maioria dos óleos.
4. Acondicionamento e armazenamento: em recipientes perfeitamente fechados longe do fogo.

VI. ÓLEOS

A. Informações gerais

1. Os óleos oficiais da USP-NF estão listados na Tabela 15.1.
2. Tal como referido na introdução deste capítulo, alguns óleos vegetais especiais e óleos essenciais são usados principalmente como flavorizantes e essências. A seção do *National Formulary* da USP-NF tem monografias de vários óleos desse tipo, como Óleo de Anis, de Limão e de Rosas. Estes são discutidos no Capítulo 21, Corantes, flavorizantes, edulcorantes e essências.

B. Óleos USP-NF

1. Óleo de Amêndoas NF (8,9):
 - a. Descrição: líquido oleoso, claro, incolor ou pouco amarelado; claro a -10°C, congela a -20°C.
 - b. Densidade específica: 0,910 a 0,915.
 - c. Solubilidade: insolúvel em água, pouco solúvel em álcool; miscível com óleo mineral e outros óleos fixos, éter, clorofórmio e hexano.
2. Óleo de Rícino USP (5,8):
 - a. Descrição: líquido viscoso, transparente, amarelado ou quase incolor; apresenta odor suave.
 - b. Densidade específica: 0,957 a 0,961.
 - c. Solubilidade: insolúvel em água e Óleo Mineral; solúvel em Álcool; miscível com Álcool Desidratado, outros óleos fixos, ácido acético glacial, clorofórmio e éter.
3. Óleo de Milho NF (8,9)
 - a. Descrição: líquido oleoso, amarelo-claro, apresentando odor suave característico.
 - b. Densidade específica: 0,914 a 0,921.
 - c. Solubilidade: insolúvel em água, pouco solúvel em álcool, miscível com óleo mineral, outros óleos fixos, éter, clorofórmio e hexano.
4. Óleo de Semente de Algodão NF (8,9)
 - a. Descrição: líquido oleoso, amarelado. Inodoro ou quase inodoro. Partículas de gordura podem começar a precipitar a 10°C. Solidifica entre 0 e -5°C.
 - b. Densidade específica: 0,915 a 0,921.
 - c. Solubilidade: insolúvel em água, pouco solúvel em álcool; miscível com óleo mineral e outros óleos fixos; éter, clorofórmio e hexano.
5. Óleo Mineral USP (5,8)
 - a. Descrição: líquido oleoso, transparente e incolor. Inodoro à temperatura ambiente.
 - b. Densidade específica: 0,845 a 0,905.
 - c. Solubilidade: insolúvel em água e álcool; solúvel em óleos voláteis; miscível com a maioria dos óleos fixos, mas imiscível com o óleo de rícino.
6. Óleo Mineral Leve USP (8,9)
 - a. Descrição: líquido oleoso, transparente e incolor. Inodoro à temperatura ambiente.
 - b. Densidade específica: 0,818 a 0,880.
 - c. Solubilidade: insolúvel em água e álcool; solúvel em óleos voláteis; miscível com a maioria dos óleos fixos, mas imiscível com o óleo de rícino.
7. Óleo de Oliva NF:
 - a. Descrição: líquido oleoso, amarelo pálido ou amarelo esverdeado; apresenta odor característico.
 - b. Densidade específica: 0,910 a 0,915.
 - c. Solubilidade: insolúvel em água, pouco solúvel em álcool, miscível com óleo mineral e outros óleos fixos, éter e clorofórmio.
8. Óleo de Amendoim NF (8,9)
 - a. Descrição: líquido oleoso, incolor ou amarelo-pálido, pode apresentar odor de nozes.
 - b. Densidade específica: 0,912 a 0,920.
 - c. Solubilidade: insolúvel em água, muito pouco solúvel em álcool, miscível com óleo mineral e outros óleos fixos, éter e clorofórmio.
9. Óleo de Cártamo USP (5,8)

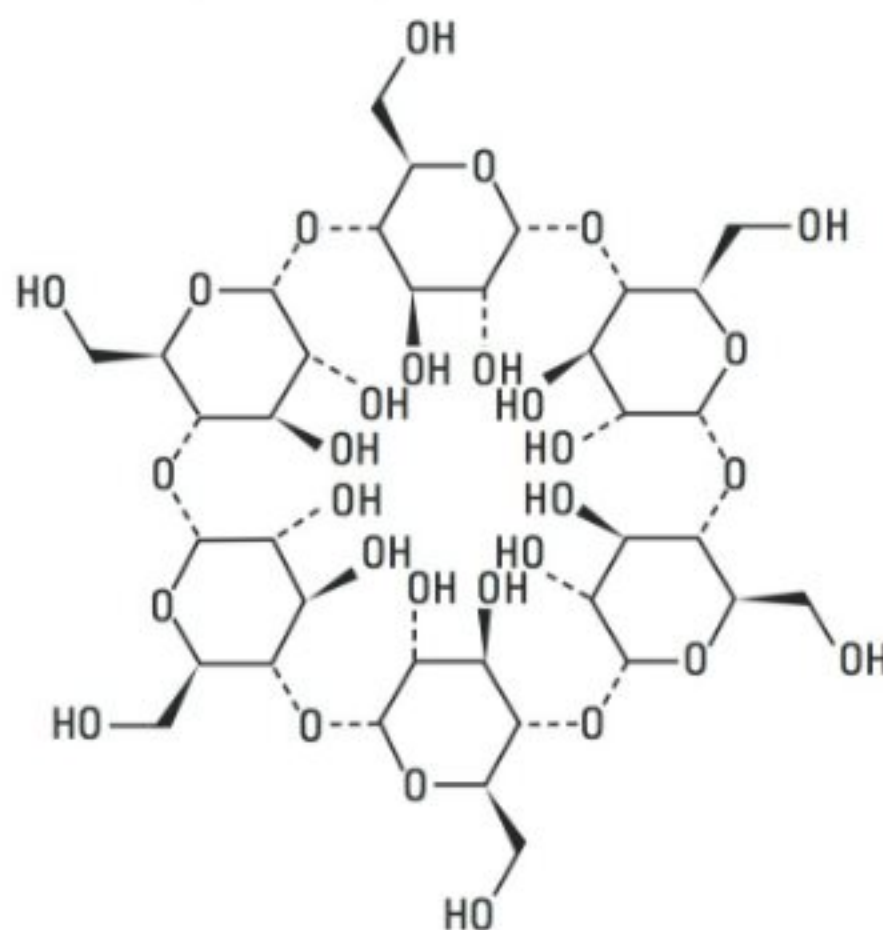
- a. Descrição: óleo amarelo-claro; torna-se espesso e rançoso com a exposição prolongada ao ar.
 - b. Densidade específica: 0,921.
 - c. Solubilidade: insolúvel em água, pouco solúvel em álcool, miscível com outros óleos fixos, éter e clorofórmio.
10. Óleo de Gergelim NF (8,9)
- a. Descrição: líquido oleoso, amarelo-pálido; praticamente inodoro.
 - b. Densidade específica: 0,916 a 0,921.
 - c. Solubilidade: insolúvel em água, pouco solúvel em álcool, miscível com óleo mineral e outros óleos fixos, éter, clorofórmio e hexano.
11. Óleo de Soja USP (5,8,14)
- a. Descrição: líquido oleoso, amarelo-pálido, claro, apresentando odor característico.
 - b. Densidade específica: 0,916 a 0,922.
 - c. Solubilidade: insolúvel em água, pouco solúvel em álcool, miscível com óleo mineral e outros óleos fixos, éter e clorofórmio.

VII.**CICLODEXTRINAS****A. Informações gerais**

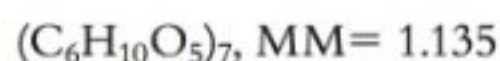
1. As ciclodextrinas, oligossacarídeos cíclicos, foram descobertas há mais de 100 anos (15). São moléculas química e fisicamente estáveis, formadas pela modificação enzimática do amido. As ciclodextrinas contêm um número de monômeros de glicose variando de 6 a 8 unidades em um anel, criando uma forma de cone. As mais comuns são as α -ciclodextrina com seis unidades de açúcar, a β -ciclodextrina com sete unidades de açúcar e a γ -ciclodextrina com oito unidades de açúcar.
2. Sendo derivadas do amido, as ciclodextrinas são geralmente consideradas como materiais não tóxicos. Em todo o mundo, α , β e γ -ciclodextrina estão devidamente registradas nos principais inventários de produtos químicos (16). Nos Estados Unidos, a β e γ -ciclodextrinas têm um grau *Generally Regarded As Safe* (GRAS). No entanto, a β -ciclodextrina pode formar complexos insolúveis com o colesterol os quais prejudicam a função renal, por isso não devem ser usadas em aplicações parenterais e seu uso oral deve ser limitado a uma dose diária máxima de 5 mg/kg.
3. Na presença de água, as moléculas hidrofóbicas ou grupos funcionais de moléculas podem ser incluídos na cavidade da ciclodextrina se suas dimensões moleculares correspondem àquelas da cavidade da ciclodextrina. Os complexos de inclusão formados são relativamente estáveis. Uma, duas, ou três moléculas de ciclodextrina podem conter uma ou mais moléculas “convidadas” aprisionadas, o que é a essência da “encapsulação molecular”.
4. Em formas farmacêuticas, as ciclodextrinas têm sido principalmente usadas como agentes complexantes para aumentar a solubilidade aquosa de fármacos pouco solúveis em água e aumentar a sua biodisponibilidade e estabilidade. Ver o exemplo 27.2 do Capítulo 27 sobre soluções, uma formulação manipulada que utiliza uma ciclodextrina para solubilização de um fármaco.

B. Ciclodextrinas USP-NF

2. α -ciclodextrina: Alfadex NF (9,16)



- a. A Alfadex é composta por seis unidades D-glicopiranoses ligadas por ligações alfa-(1-4). Ela contém não menos que 98,0% e não mais que 101,0% de $(C_6H_{10}O_5)_6$, calculado sobre a base anidra.
 - b. Aparência: pó branco cristalino.
 - c. Teor de água: não mais que 11,0%.
 - d. Solubilidade: solúvel em água, ligeiramente solúvel em álcool (17).
2. β -Ciclodextrina: Betadex NF (9,16)



- a. A Betadex é um composto cíclico não redutor constituído por sete unidades D-glicopiranoses ligadas por ligações alfa-(1-4). Ela contém não menos que 98,0% e não mais que 102,0% de $(C_6H_{10}O_5)_7$, calculado sobre a base anidra.
 - b. Aparência: pó cristalino e branco.
 - c. Teor de água: não mais que 14,0%.
 - d. Solubilidade: solúvel em água, ligeiramente solúvel em álcool (17).
3. Derivados de β -Ciclodextrina (13,16)
- a. 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP- β -CD) é uma alternativa para alfa-, beta- e gamma-ciclodextrina; tem maior solubilidade aquosa e pode ser, do ponto de vista toxicológico, mais benigna. É bem tolerada em seres humanos, tendo como principal efeito adverso a diarreia, e não tem nenhum efeito sobre função renal documentado até o momento (18). Devido às suas propriedades únicas, é usada com frequência para solubilizar fármacos pouco solúveis. Por exemplo, Sporanox (itraconazol) injetável é uma solução incolor a levemente amarelada, clara, estéril e livre de pirogênios para infusão intravenosa. Cada mililitro contém 10 mg de itraconazol, solubilizado por hidroxipropil- β -ciclodextrina (400 mg) como um complexo de inclusão molecular.
 - b. Sulfobutileter- β -ciclodextrina (Captisol) é outra ciclodextrina quimicamente modificada racionalmente desenhada para aumentar a solubilidade de fármacos; no entanto, ao contrário das ciclodextrinas naturais, é toxicologicamente aceitável em formulações injetáveis. A injeção de Abilify (aripirazol) (7,5 mg/mL) é uma solução aquosa límpida, incolor, estéril, para uso intramuscular que contém 150 mg/mL de sulfobutileter- β -ciclodextrina como solubilizante.

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention Inc. General Notices. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
2. The United States Pharmacopeial Convention Inc. 2007: Front Matter—NF: Excipients. USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
3. The United States Pharmacopeial Convention Inc. Capítulo 1231 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006; 687–694.
4. The United States Pharmacopeial Convention Inc. Capítulo 1 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006; 33–36.
5. The United States Pharmacopeial Convention Inc. USP Monographs 2007. USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
6. The United States Pharmacopeial Convention Inc. Capítulo 795 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006; 330.
7. The United States Pharmacopeial Convention Inc. Capítulo 788 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006; 321.
8. The United States Pharmacopeial Convention Inc. References: Descriptions and Solubilities. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
9. The United States Pharmacopeial Convention Inc. NF Monographs. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
10. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Ethanol in liquid preparations intended for children. *Pediatrics* 1984;73: 405–407.
11. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations, Title 21, vol. 5, Revised as of April 1, 2001. Chapter I—Part 328—Over-the-counter drug products intended for oral ingestion that contain alcohol [Original March 13, 1995, as amended at 61 FR 58630, Nov. 18, 1996.] Washington, DC: Autor, 1996.
12. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Testing of glycerin for diethylene glycol (<http://www.fda.gov/cder/guidance/7654fnl.pdf>) Maio de 2007.
13. Rowe R, Sheskey P, Weller, P eds Handbook of pharmaceutical excipients, 5^o ed. Washington DC: APhA Publications, 2005.
14. Thompson, MICROMEDEX, Inc. USP DI Vol. III, 27^o ed. Englewood, CO: Autor, 2007.
15. Villiers A. Sur la transformation de la fécule en dextrine par le ferment butyrique. *Compt Rend Fr Acad Sci* 1891; 435–438.
16. Szejtli J. Cyclodextrin technology, vol 1. New York: Springer, 1988.
17. Sabadini E, Cosgrove T, do Carmo Egidio F. Solubility of cyclomaltooligosaccharides (cyclodextrins) in H_2O and D_2O : A comparative study, *Carbohydr Res* 2006; 341: 270–274.
18. Gould S, Scott RC. 2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-beta-CD): A toxicology review. *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 1451–1459.

Conservantes Antimicrobianos

Melgardt de Villiers, PhD

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Uso de conservantes

Quando não é necessário adicionar um conservante?

Quando conservantes são contraindicados?

Alternativas para quando conservantes são necessários, mas contraindicados

Propriedades de um conservante ideal

Conservantes antimicrobianos listados na USP 30 – NF 25

Conservantes para formas farmacêuticas de uso oral

Conservantes para preparações tópicas

Conservantes para preparações oftálmicas

Necessidade de formulações livres de conservantes

I.

DEFINIÇÕES

Conservantes antimicrobianos são substâncias adicionadas às formas farmacêuticas não estéreis para protegê-las do crescimento microbiológico ou de microrganismos que são introduzidos inadvertidamente durante ou após o processo de fabricação. No caso dos produtos estéreis acondicionados em recipientes de doses múltiplas, conservantes antimicrobianos são adicionados para inibir o crescimento de microrganismos que podem ser introduzidos a partir da repetida retirada de doses individuais.

Agentes antimicrobianos não devem ser utilizados como um substituto para boas práticas de fabricação ou para reduzir a população microbiana viável de um produto não estéril ou para controlar a carga bacteriana em uma etapa de pré-esterilização de formulações de doses múltiplas durante a fabricação (1). – USP

II.

USO DE CONSERVANTES

- A. Os conservantes devem ser adicionados às preparações manipuladas extemporaneamente quando existe a possibilidade de contaminação e crescimento microbiano, no momento da preparação ou durante o uso pelo paciente ou responsável (1,2).
- B. No Capítulo (1.151) da USP, Formas Farmacêuticas, agentes antimicrobianos são explicitamente mencionados e exigidos para a maioria das formas farmacêuticas contendo água e para um sistema não aquoso, as pomadas oftálmicas (3).

1. Emulsões (incluindo emulsões semissólidas ou pomadas emulsionadas): “Todas as emulsões necessitam de um conservante, uma vez que a fase aquosa é favorável ao crescimento de microrganismos.
 2. Suspensões: “As suspensões destinadas a qualquer via de administração devem conter conservantes aceitáveis para proteção contra a contaminação por bactérias, leveduras e fungos”.
 3. Soluções orais: “Conservantes para prevenir o crescimento de bactérias, leveduras e fungos geralmente também estão presentes”.
 4. Soluções oftálmicas: “Cada solução deve conter uma substância ou mistura de substâncias apropriadas para prevenir o crescimento ou destruir microrganismos introduzidos acidentalmente quando o recipiente for aberto durante o uso. Quando destinados a serem utilizados em procedimentos cirúrgicos, as soluções oftálmicas, embora devam ser esterilizadas, não devem conter conservantes, pois podem causar irritação aos tecidos oculares”.
 5. Pomadas oftálmicas: “Pomadas oftálmicas devem conter uma substância ou mistura de substâncias apropriadas para prevenir o crescimento ou destruir microrganismos introduzidos acidentalmente quando o recipiente for aberto durante o uso, a menos que o contrário seja recomendado na monografia individual, ou se a fórmula em si seja bacteriostática”.
- C. As exigências quanto aos conservantes em produtos parenterais são tratados no Capítulo (1) da USP, Injetáveis (4):

Uma substância ou mistura de substâncias aceitáveis para prevenir o crescimento de microrganismos deve ser adicionada às preparações destinadas à injeção que são acondicionadas em recipientes de doses múltiplas, independentemente do método de esterilização empregado, a menos que uma das seguintes condições prevaleça: (1) as recomendações são diferentes nas monografias individuais; (2) a substância contém um radionuclídeo com meia-vida física de menos de 24 horas; (3) as substâncias ativas apresentam propriedades antimicrobianas. Essas substâncias são usadas em concentrações que prevenirão o crescimento de microrganismos ou matarão os microorganismos nas preparações para injeção (4).

III.

QUANDO NÃO É NECESSÁRIO ADICIONAR UM CONSERVANTE?

- A. A preparação será utilizada imediatamente. Isso pressupõe que a formulação é obtida por meio de técnicas adequadas que evitam a contaminação enquanto está sendo preparada e administrada.
- B. A água não está presente. Geralmente, os microrganismos necessitam de água para crescerem, dessa forma, os produtos que não contêm água, como comprimidos, pós, pomadas de hidrocarbonetos, não são meios para o crescimento. As exceções a essa regra incluem pomadas oftálmicas e soluções injetáveis não aquosas, quando a USP especificamente exige um conservante.
- C. O pH do meio for < 3 ou > 9 .
Nota: Embora esta faixa de pH para inibição de crescimento é verdadeira para a maioria dos microrganismos, estudos têm demonstrado que certos fungos resistentes crescem em meios com $\text{pH} < 3$ (5).
- D. Quando excipientes que apresentam propriedades antimicrobianas já estejam presentes na formulação.

IV.

QUANDO CONSERVANTES SÃO CONTRAINDICADOS?

- A. Neonatos.
- B. Soluções oftálmicas destinadas ao uso em cirurgias de olhos, com córneas não intactas, ou para injeção intraocular.
- C. Produtos parenterais com volumes > 30 mL.

V.

ALTERNATIVAS PARA QUANDO CONSERVANTES SÃO NECESSÁRIOS, MAS CONTRAINDICADOS

- A. Prepare uma única dose e use imediatamente.
- B. Prepare uma quantidade limitada que será utilizada dentro de um curto período de tempo, armazene sob refrigeração e rotule com um prazo de validade curto.

VI.

PROPRIEDADES DE UM CONSERVANTE IDEAL

- A. Eficaz em concentração baixa e atóxica contra uma grande variedade de organismos.
- B. Quimicamente estável sob condições normais de utilização em uma ampla faixa de pH e temperatura.
- C. Solúvel na concentração requerida.
- D. Compatível com uma grande variedade de fármacos e excipientes.
- E. Livre de odor desagradável, sabor, cor ou sensação de ardor.

Tabela 16.1 Conservantes antimicrobianos listados na USP 30-NF 25

Acetato de fenilmercúrio	Cloreto de benzetônio	Metilparabeno sódico
Ácido benzoico	Cloreto de cetilpiridina	Nitrato de fenilmercúrio
Ácido sórbico	Clorobutanol	Propilparabeno
Álcool benzílico	Clorocresol	Propilparabeno sódico
Álcool Feniletílico	Cresol	Propionato de Sódio
Benzoato de potássio	Deidroacetato de sódio	Solução de cloreto de benzalcônio
Benzoato de sódio	Etilparabeno	Sorbato de potássio
Brometo de cetrimônio	Fenol	Timerosal
Butilparabeno	Fenoxietanol	Timol
Cloreto de benzalcônio	Metilparabeno	

Fonte: USP 30/NF 25, 2007. Rockville, MD. The United States Pharmacopeial Convention Inc. 2006: Fonte – NF: Excipientes.

- F. Atóxico e não sensibilizante nas concentrações requeridas, tanto interna como externamente.
- G. Custo razoável.
- H. Inerte (não absorver, penetrar ou interagir) com os materiais de acondicionamento.

VII.**CONSERVANTES ANTIMICROBIANOS LISTADOS NA USP 30 – NF 25**

- A. A Tabela 16.1 fornece os produtos listados como conservantes antimicrobianos na USP 30-NF 25 (6). Alguns produtos químicos, embora não listados pela USP como conservantes, têm propriedades antimicrobianas e podem ser úteis como conservantes nas formulações.
- B. Os conservantes mais comumente utilizados na manipulação extemporânea são descritos nas Seções VIII a X deste capítulo.
 1. Para facilitar a escolha de um conservante no desenvolvimento de uma formulação, eles encontram-se organizados conforme a via de administração (p. ex., oral, tópica e oftálmica).
 2. As descrições e solubilidades aqui apresentadas constituem uma compilação das informações obtidas a partir da *USP DI Vol. III na seção Chemistry and Compendial Requirements* (7), do *The Merck Index* (8), do *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2), e de outras referências conforme citações. Para obter informações adicionais sobre cada um dos conservantes, consulte o *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.
- C. Na leitura e interpretação deste capítulo, note que o texto emprega a convenção usual de utilizar as primeiras letras maiúsculas para as expressões que designam produtos oficiais USP – NF (p. ex., Álcool, Água Purificada) e primeiras letras minúsculas para palavras que designam as substâncias químicas (p. ex., etanol e água).

VIII.**CONSERVANTES PARA FORMAS FARMACÊUTICAS DE USO ORAL**

- A. Alcoóis e glicóis
 1. Álcool etílico



- a. Produtos oficiais do álcool etílico aceitáveis para uso oral:
 - (1) Álcool USP.
 - (2) Álcool Desidratado USP.
 - (3) Álcool Desidratado para Injeção USP.
 - (4) Álcool Diluído NF.

Nota: o Álcool para limpeza USP é um produto que contém etanol, mas **não** deve ser administrado por via oral. Ele contém substâncias desnaturantes, que são tóxicas quando usadas por essa via.

- b. Descrição e solubilidade: ver o Capítulo 15, Solventes farmacêuticos e agentes solubilizantes.

- c. Concentrações efetivas

- (1) A concentração efetiva depende do pH da solução e da “quantidade de água livre”.

Nota: “água livre” é a água presente na preparação que não se encontra ligada por meio de interações com outras moléculas. Originalmente, esse termo foi utilizado para representar a quantidade de água não ligada à sacarose em uma preparação obtida com uma proporção de 85 g de sacarose para 45 mL de água. Essa razão 85:45 de sacarose e água é denominada *Equivalente de Xarope USP*, uma vez que essa é a proporção desses componentes na fórmula do Xarope NF (xa-

rope simples), que é uma solução saturada e que se autoconserva. Obviamente, outras moléculas dissolvidas também podem reduzir a atividade da água. Por exemplo, um sal, como o cloreto de potássio, ou um polímero altamente hidratado, como a metilcelulose, também se ligam à água, porém, o grau dessas interações não tem sido documentado. É importante compreender que tais interações ocorrem e que quando esses componentes estão presentes em uma preparação líquida, eles reduzem efetivamente a “água livre” do produto.

(2) A concentração de etanol deve ser de 15% (meio ácido) – 17,5% (meio neutro ou levemente alcalino) em relação à água livre (9).

(3) Embora a faixa de 15 a 17,5% pareça ser elevada, a quantidade realmente necessária para a maioria dos produtos é bem menor, visto que essas porcentagens aplicam-se unicamente à “água livre”. Considere o seguinte exemplo:

Emulsão de Óleo Mineral USP (10)

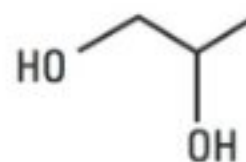
Óleo Mineral	500 mL
Goma Arábica	125 g
Xarope	100 mL
Baunilha	40 mg
Etanol	<u>60 mL</u>
Água Purificada, quantidade suficiente para fazer	1.000 mL

Se você adicionar os volumes aproximados de todos os componentes (no caso dos sólidos, goma arábica e baunilha, você precisa estimar o volume de pó) e subtrair essa quantidade de 1.000 mL, obterá aproximadamente o volume de água livre: $1.000 \text{ mL} - (500 + 100 + 60 + \sim 40 [\text{volume estimado de pó}]) = 300 \text{ mL}$. Essa é a quantidade de água deve ser conservada com etanol. A quantidade de etanol na prescrição é $95\% \times 60 \text{ mL} = 57 \text{ mL}$, o que representa apenas 5,7% do volume total, mas 19% em relação à “água livre” ($19\% \times 300 \text{ mL} = 57 \text{ mL}$).

Alguns xaropes são protegidos contra o crescimento microbiano em virtude das altas concentrações de soluto, as quais criam um ambiente osmótico desfavorável para esses organismos. Entretanto, xaropes mais diluídos são bons meios para o crescimento microbiano, exigindo a adição de conservantes. Este é outro exemplo em que o álcool ou outro conservante deve ser adicionado para conservar a água livre.

(4) O teor de etanol comumente recomendado para a conservação de formulações líquidas varia de **5 a 10%**. Ao usar esta faixa de concentração, deve-se estar atento a sua origem: ela provém de uma estimativa grosseira do teor de água livre “disponível” em um produto. Dessa forma, se você tem uma prescrição que contém uma grande proporção de água livre, você deve adicionar uma quantidade adicional de etanol para obter uma conservação adequada.

2. Propilenoglicol



a. Produto oficial Propilenoglicol USP

b. Descrição e solubilidade: ver Capítulo 15, Solventes farmacêuticos e agentes solubilizantes.

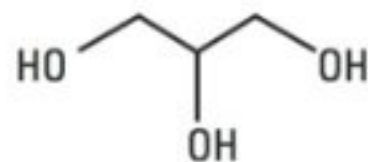
c. Concentração efetiva

(1) Na maioria das situações, a concentração eficaz de propilenoglicol é de **10% m/v**, embora a inibição do crescimento de determinados fungos requeira uma concentração de até 30% m/v (11,12)

(2) O propilenoglicol potencializa o efeito de vários outros conservantes. Uma concentração de 2 a 5% desse produto, embora ineficaz como único conservante, potencializa o efeito de uma associação de metil e propilparabeno. Várias associações testadas demonstraram ser efetivas contra bactérias, fungos e leveduras, porém foram ineficazes contra esporos bacterianos até entrarem em estado vegetativo (13). Esse efeito sobre a eficácia do parabeno é especialmente útil, visto que a concentração na qual ele exerce o seu efeito antimicrobiano está muito próxima de sua solubilidade. Apesar dos parabenos serem particularmente úteis na conservação de xaropes vulneráveis que apresentam pH neutro, muitas vezes é difícil dissolver uma concentração suficiente de parabenos para obter a conservação adequada,

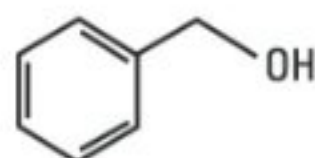
devido às suas baixas solubilidades aquosas. Nesse estudo, ambas as concentrações de 2 e 5% de propilenoglicol permitiram que a concentração inibitória mínima do metilparabeno fosse reduzida de 0,18 para 0,1%, quando associado com propilparabeno 0,02% (13).

3. Glicerina



- Produto oficial Glicerina USP
- Descrição e solubilidade: ver Capítulo 15, Solventes farmacêuticos e agentes solubilizantes.
- Concentração efetiva
 - Embora a glicerina se **consERVE em uma concentração $\geq 50\%$** , em concentrações mais baixas ela pode realmente atuar como um nutriente para alguns microrganismos. Isso ocorre porque a atividade da glicerina como um agente antimicrobiano depende unicamente de um efeito osmótico, ao invés de apresentar qualquer toxicidade inata aos microrganismos (13).
 - Apesar de a glicerina não ser frequentemente utilizada como único conservante, ela é bastante usada com álcool para reduzir o volume de etanol necessário para conservar uma preparação.

4. Álcool Benzílico



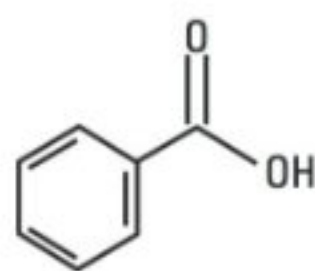
- Produto oficial Álcool Benzílico NF
- Descrição: líquido incolor, com odor aromático, sabor acentuado e picante, pH neutro e inflamável.
- Solubilidade: 1 g/30 mL de água, muito solúvel em etanol 50%, miscível com álcool e óleos fixos e voláteis.
- Concentração efetiva: bactericida a **1 a 2%** (14).
- O álcool benzílico é listado aqui devido a sua aprovação para produtos orais; entretanto, não é muito utilizado nessas preparações devido ao seu sabor bem picante. Ele é utilizado frequentemente em produtos parenterais manufaturados, em função das suas propriedades como anestésico local. Pode também ser usado em preparações tópicas e, de fato, tem sido empregado terapêuticamente como anestésico para o alívio do prurido, quando misturado com partes iguais de álcool e água (15). Embora listado como um conservante aprovado para produtos oftálmicos (2), não é muito encontrado nessas preparações (16).
- O álcool benzílico é mais eficaz em pH abaixo de 5 e tem atividade mínima em pH igual ou acima de 8. É incompatível com metilcelulose e a sua atividade é reduzida por surfactantes não iônicos, como o polissorbato 80 (2).

B. Ácidos orgânicos

1. Ácido Benzoico/Benzoato de Sódio/Benzoato de Potássio

- Os produtos oficiais incluem:

- Ácido Benzoico USP



- Benzoato de Sódio NF
 - Benzoato de Potássio NF

- Descrições

- (1) Ácido benzoico: cristais, escamas ou agulhas de coloração branca; odor levemente aromático; volátil a temperaturas elevadas; $pK_a = 4,19$; pH de uma solução saturada = 2,8.
- (2) Benzoato de sódio: pó branco granular ou cristalino; praticamente inodoro; ligeiramente higroscópico, mas estável no ar. Tem um desagradável sabor doce e salgado. O benzoato de sódio é o sal do ácido benzoico mais utilizado.
- (3) Benzoato de potássio: pó branco granular ou cristalino; praticamente inodoro; estável no ar.

c. Solubilidades

- (1) Ácido benzoico: 1 g/300 mL de água (0,33%) ou 3 mL de álcool; solúvel em óleos fixos.
- (2) Benzoato de sódio: 1 g/2 mL de água ou 75 mL de álcool.
- (3) Benzoato de potássio: solúvel em água e álcool.

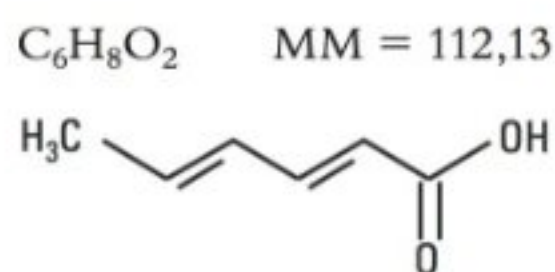
d. Concentrações efetivas:

- (1) O ácido benzoico é a forma ativa do conservante e sua concentração efetiva é de **0,1 a 0,3%** (17).
- (2) Devido à concentração efetiva ser muito próxima de sua solubilidade, o ácido benzoico é frequentemente usado na forma de sal sódico (benzoato de sódio), que é bastante solúvel em água. A quantidade presente como forma ativa é então dependente do pH da solução. Essa quantidade pode ser estimada usando a equação de Henderson-Hasselbalch.
- (3) O ácido benzoico/benzoato de sódio não é efetivo em soluções com pH acima de 5. Isso significa que para decidir sobre a eficácia desse conservante, você deve conhecer o pH da preparação que deseja conservar. A maioria dos xaropes que contêm flavorizantes de frutas ou cola apresenta pH em torno de 3 e são efetivamente conservados pelo ácido benzoico/benzoato de sódio. Dependendo do método de preparação, o Xarope NF apresenta um pH de 5 a 6,5, podendo ou não ser protegido de forma adequada. O gel de metilcelulose 1% apresenta pH próximo de 6, e o gel de carboximetilcelulose de sódio 1% apresenta pH próximo de 7, logo eles provavelmente não seriam conservados. As monografias de algumas preparações líquidas oficiais fornecem faixas de pH para esses líquidos. O pH de formas farmacêuticas líquidas manufaturadas é frequentemente fornecido na bula do produto. Uma alternativa fácil para determinar o pH aproximado de um produto ou preparação líquida é a utilização de um papel de medida de pH ou um pHmetro. Isso é ilustrado na seção de controle de qualidade dos exemplos de prescrição de preparações que contêm água, na Parte 5, Formas farmacêuticas não estéreis e suas preparações, deste livro.
- (4) A sua eficácia pode ser reduzida por surfactantes não iônicos, como o polissorbato 80.
- (5) O ácido benzoico/benzoato de sódio é amplamente utilizado como conservante, principalmente em alimentos. Ele tem a maioria das propriedades de um conservante ideal. Sua maior desvantagem é a dependência do pH para sua eficácia.

2. Ácido Sórbico/Sorbato de Potássio

a. Os produtos oficiais incluem:

- (1) Ácido sórbico NF



- (2) Sorbato de potássio NF

b. Descrições

- (1) Ácido sórbico: pó cristalino branco; pK_a 4,76.
- (2) Sorbato de potássio: pó ou cristais brancos.

c. Solubilidades

- (1) Ácido sórbico: descrito no *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* como 1 g/1.000 mL de água (0,1%); o *The Merck Index* fornece uma solubilidade aquosa de 0,25% (1 g/400 mL) a 30°C e 3,8% (1 g/26 mL) a 100°C. A solubilidade em álcool é de 1 g/10 mL e em propilenoglicol de 1 g/19 mL.
- (2) Sorbato de Potássio: muito solúvel em água, 1 g/4,5 mL, e moderadamente solúvel em etanol, 1 g/35 mL.

d. Concentrações efetivas

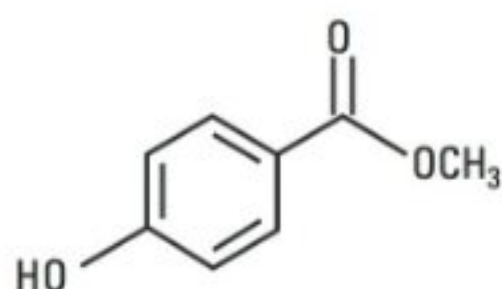
- (1) O Ácido sórbico é a forma ativa, com uma concentração efetiva de **0,05 a 0,2%** (17).

- (2) Ele apresenta propriedades e problemas similares aos do ácido benzoico. Como este, o ácido sórbico é efetivo em uma concentração muito próxima a sua solubilidade. Por isso, a forma de sal, sorbato de potássio, a qual é muito solúvel em água, é usada com frequência. Assim, semelhante ao ácido benzoico, a quantidade que é presente na forma ácida ativa é dependente do pH da solução. Visto que o ácido sórbico apresenta um pK_a um pouco maior que o do ácido benzoico, ele apresenta uma maior razão de forma ativa e inativa nos níveis de pH comuns aos produtos orais. Existem relatos de que tem pouca atividade antimicrobiana em pH acima de 6 (18).
- (3) O ácido sórbico é um conservante amplamente empregado em alimentos. É um dos conservantes menos tóxicos, com uma DL_{50} oral de 7,36 g/kg em ratos (7). Embora apresente baixa toxicidade oral, casos de irritação cutânea têm sido relatados com o uso de produtos tópicos.

C. Ésteres do ácido *p*-hidroxibenzoico (parabenos)

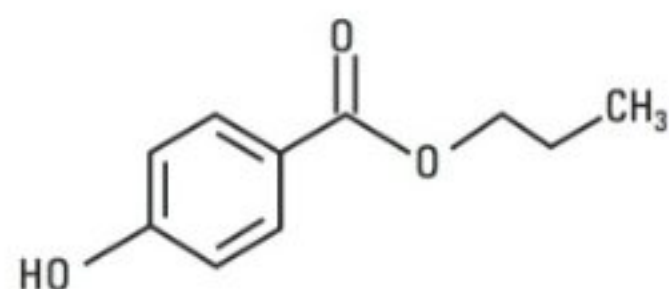
1. Produtos oficiais dos parabenos incluem:

a. Metilparabeno NF



b. Metilparabeno sódico NF

c. Propilparabeno NF



d. Propilparabeno sódico NF

2. Descrições

- a. Metilparabeno: cristais pequenos incolores ou pó cristalino branco; praticamente inodoro; sabor levemente picante.
- b. Metilparabeno sódico: pó branco higroscópico.
- c. Propilparabeno: pequenos cristais incolores ou pó branco.
- d. Propilparabeno sódico: pó branco, inodoro, higroscópico.

3. Solubilidades

- a. Metilparabeno: 1 g/400 mL de água (0,25%) ou 3 mL de álcool. É solúvel em glicerina (1 g/60 mL) e propilenoglicol (1 g/5 mL), mas insolúvel em óleo mineral; solubilidade em óleos fixos variada.
- b. Propilparabeno: 1 g/2.500 mL de água (0,04%) ou 1,5 mL de álcool.
- c. Os sais sódicos são mais solúveis, porém são formados unicamente em pH relativamente elevado (~ 9) e, nesse pH, a molécula é instável devido à hidrólise do grupamento éster.

4. Concentrações efetivas

- a. Metilparabeno: **0,05 a 0,25%** (a concentração mais baixa dessa faixa é efetiva unicamente quando usada em associação com outro conservante, como o propilparabeno, álcool benzílico ou propilenoglicol).

O metilparabeno apresenta uma solubilidade em água idêntica a sua concentração efetiva. Uma vez que se trata de um pó bastante hidrofóbico, é difícil de dissolvê-lo em soluções aquosas. Se a preparação tolerar uma pequena quantidade de álcool ou propilenoglicol, o pó pode ser primeiramente dissolvido em uma quantidade mínima desses solventes. O metilparabeno apresenta muitas das propriedades de um conservante ideal, incluindo atividade em uma ampla faixa de pH, de 4 a 8 (2,16,17). Seu maior problema está relacionado a sua baixa solubilidade aquosa. Sua efetividade é aumentada com 2 a 5% de propilenoglicol (13,19).

- b. Propilparabeno: **0,02 a 0,04%** (mais efetivo quando usado em associação com outros conservantes, como o metilparabeno. A concentração máxima aceitável para produtos destinados à administração parenteral é de 0,035%).

O propilparabeno seria um ótimo conservante se fosse mais solúvel em água. Raramente é utilizado sozinho, pois é quase impossível conseguir dissolvê-lo em uma concentração suficiente para obter uma ação conservante efetiva. É mais utilizado em associação com o metilparabeno. Associações de parabenos exibem efeito sinérgico. A associação de 0,18% de metilparabeno e 0,02% de propilparabeno é bastante comum e foi aprovada para uso como conservante em produtos parenterais. Como o metilparabeno, o propilparabeno é hidrofóbico e bastante difícil de dissolver em água. Além disso, o propilparabeno é utilizado em uma quantidade tão pequena que para medir aquelas usadas nas preparações extemporâneas é necessário utilizar o método de alíquotas. Se o produto tolerar uma pequena quantidade de álcool ou propilenoglicol, o pó pode ser dissolvido antes em uma pequena quantidade desses solventes. Uma solução possível de ser estocada tem a seguinte formulação:

Metilparabeno	9 g
Propilparabeno	1 g
Propilenoglicol qsp	100 mL

Dois mililitros dessa solução estoque em cada 100 mL ou 100 g de preparação proporcionarão uma concentração de 0,18% de metilparabeno, 0,02% de propilparabeno e cerca de 2% de propilenoglicol.

5. Os parabenos são aprovados pela FDA para utilização em muitas formas farmacêuticas, incluindo aquelas de uso oral, retal, vaginal, uretral, tópico, oftálmico, nasal, para inalação, para irrigação e parenterais (16). Embora não seja comum, os parabenos podem causar reações de hipersensibilização, mais comumente chamadas de dermatite de contato tardia. Casos de irritação também foram relatados quando os parabenos foram usados por vias parenteral e oftálmica (2).

IX. CONSERVANTES PARA PREPARAÇÕES TÓPICAS

A. Alcoóis e glicóis

1. Álcool Etílico: ver descrição anterior e Capítulo 15, Solventes farmacêuticos e agentes solubilizantes.

Um tipo de álcool etílico oficial que não é aceitável para uso oral, mas pode ser utilizado topicamente, é o Álcool para Limpeza USP. Ele é descrito no Capítulo 15.

2. Álcool Isopropílico $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$



- a. Embora o álcool isopropílico não seja utilizado internamente devido à sua toxicidade, é considerado seguro para uso externo e é um conservante efetivo para preparações de uso tópico.
- b. Produtos oficiais, descrições e solubilidades: ver Capítulo 15, Solventes farmacêuticos e agentes solubilizantes.
- c. Concentração efetiva: a mesma que a do álcool etílico.
3. Propilenoglicol: ver Seção VIII.
4. Glicerina: ver Seção VIII.
5. Álcool Benzílico: ver Seção VIII.

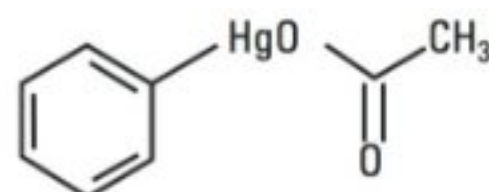
B. Ácidos orgânicos

1. Ácido Benzoico: ver Seção VIII.
2. Ácido Sórbico: ver Seção VIII.

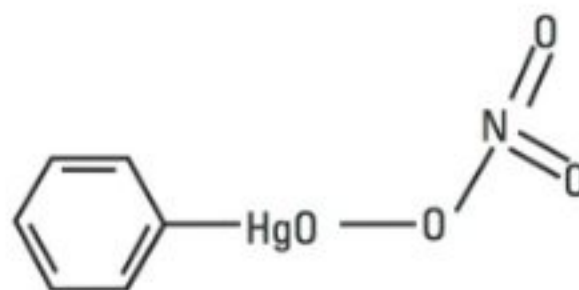
C. Ésteres do ácido *p*-hidroxibenzoico (parabenos): ver descrição anterior

D. Derivados orgânicos mercuriais

1. Produtos oficiais
- a. Acetato de fenilmercúrio NF

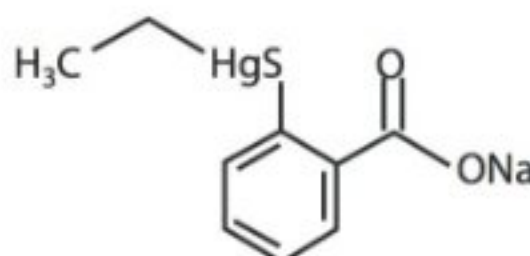


- b. Nitrato de fenilmercúrio NF



O nitrato de fenilmercúrio é uma mistura de nitrato de fenilmercúrio e hidróxido de fenilmercúrio (20).

c. Timerosal USP



d. Solução Tópica de Timerosal USP

e. Tintura de Timerosal USP

2. Descrições

- a. Acetato de fenilmercúrio: pó cristalino branco; inodoro; pH de uma solução saturada = 4.
- b. Nitrato de fenilmercúrio: pó cristalino branco com leve odor aromático; sensível à luz. Soluções saturadas são ácidas no tornassol.
- c. Timerosal: pó cristalino com leve odor e coloração creme brilhante; sensível à luz; pH de uma solução 1% = 6,7.
- d. Solução Tópica de Timerosal USP: líquido claro; sensível a alguns metais; sensível à luz; pH 9,6 – 10,2.
- e. Tintura de Timerosal USP: líquido móvel, transparente, com odor de acetona e álcool, sensível a alguns metais; sensível à luz; teor alcoólico, 45,0 a 55,0%.

3. Solubilidades

- a. Acetato de fenilmercúrio (AFM): segundo *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edição, sua solubilidade é de 1 g em 180 mL de água e 225 mL de álcool; segundo o *The Merck Index*, 1 g dissolve-se em 600 mL de água, é solúvel em etanol e acetona.
- b. Nitrato de fenilmercúrio (NFM): segundo *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edição, sua solubilidade é de 1 g em 600 mL de água, é pouco solúvel em etanol e glicerina; segundo o *The Merck Index*, 1 g dissolve-se em 1.250 mL de água, é pouco solúvel em álcool, ligeiramente solúvel em glicerina; solúvel em propilenoglicol.

Nota: O *Handbook of Pharmaceutical Excipients* afirma que, para ambos os compostos, os valores de solubilidade compendiais e laboratoriais variam consideravelmente. Isso pode ser verificado nos valores acima mencionados.

- c. Visto que o AFM e o NFM são utilizados em concentrações bastante diluídas, a preparação de soluções estoques é útil. Concentrações convenientes das soluções aquosas estoques são 1:2.000 e 1:10.000.
- d. Timerosal: 1 g/1 mL de água, 8 mL (*Merck*) ou 12 mL (*Remington*) de álcool.

4. Concentrações efetivas

- a. Acetato e nitrato de fenilmercúrio: podem ser utilizados em produtos **tópicos** na faixa de concentração entre **0,002 a 0,01%**. A concentração usual para soluções **oftálmicas** varia de **0,002 a 0,004%**, sendo 0,004% a concentração máxima permitida para tais produtos (21).

Utilizados principalmente para conservação de produtos parenterais, oftálmicos e nasais. Todos os compostos de mercúrio podem ser sensibilizantes.

- b. Timerosal: **0,001% a 0,02%**. A concentração máxima aceitável para produtos **oftálmicos** é de **0,01%** (21); a concentração máxima para produtos parenterais é 0,04%.

5. Incompatibilidades

- a. O acetato e o nitrato de fenilmercúrio precipitam na presença de haletos e agentes emulsificantes aniônicos, agentes suspensores e substâncias como a penicilina e a fluoresceína. Também são incompatíveis com goma adragante, amido, talco, silicatos, metabissulfato de sódio, alumínio e outros metais, amônia e seus sais, aminoácidos, compostos de enxofre, borracha, e alguns plásticos. O edetato dissódico e tiosulfato de sódio podem causar inativação do AFM e NFM. A atividade antimicrobiana pode ser perdida pela sorção desses compostos às superfícies de polietileno dos recipientes, tampas ou dispositivo conta-gotas (2,7).

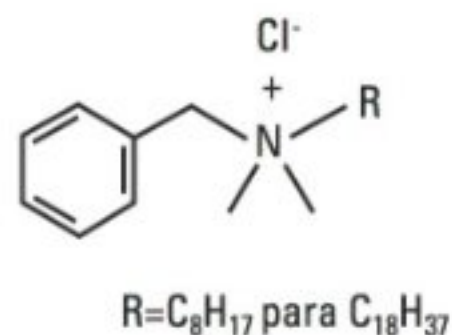
- b. O Timerosal é um sal sódico que precipita em soluções ácidas. Também é incompatível com alumínio e outros metais, nitrato de prata, soluções de cloreto de sódio, lecitina, compostos fenilmercúricos, cátions grandes como os compostos de amônio quaternário, tioglicolato e proteínas. O metabissulfito de sódio e o EDTA podem reduzir sua eficácia antimicrobiana. Em solução, pode ser adsorvido em alguns plásticos e tampas de borracha (2,7).

E. Sais de amônio quaternário

Nota: Embora os conservantes de amônio quaternário possam ser utilizados em formas farmacêuticas orais, eles estão incluídos neste tópico pelo fato serem utilizados principalmente em preparações tópicas e oftálmicas.

1. Produtos oficiais

a. Cloreto de Benzalcônio NF

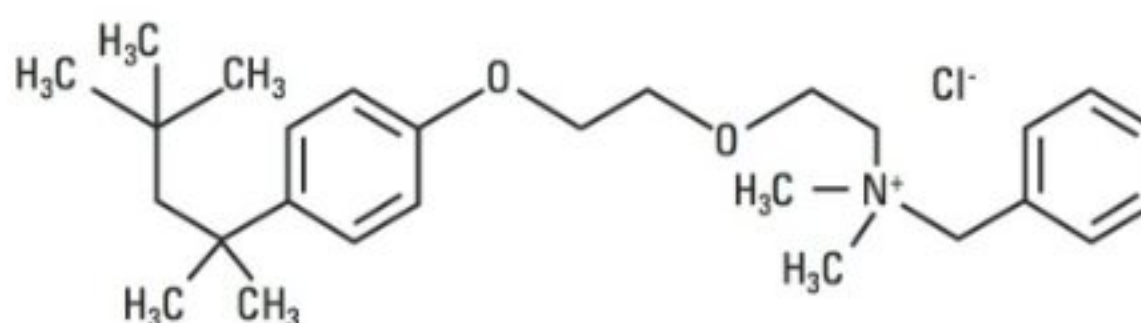


O cloreto de benzalcônio é uma mistura de cloretos de alquil-benzildimetilamônio, com a fórmula geral $(C_6H_5CH_2N[CH_3]_2R)Cl$, em que R representa uma mistura de cadeias alquílicas, incluindo grupos a partir de $n-C_8H_{17}$ e estendendo para homólogos maiores, sendo que $n-C_{12}H_{25}$, $n-C_{14}H_{29}$ e $n-C_{16}H_{33}$ constituem a maioria dos grupos R (20).

b. Solução de Cloreto de Benzalcônio NF

Contém cloreto de benzalcônio em solução. Pode conter um corante apropriado e não mais que 10% de etanol. Essa solução não pode ser misturada com sabões comuns ou detergentes aniônicos, uma vez que tais compostos podem diminuir ou destruir sua atividade bacteriostática (20).

c. Cloreto de Benzetônio USP



d. Cloreto de Benzetônio Concentrado USP

O cloreto de benzetônio concentrado contém não menos do que 94,0% e não mais do que 106% da quantidade rotulada de cloreto de benzetônio ($C_{27}H_{42}ClNO_2$).

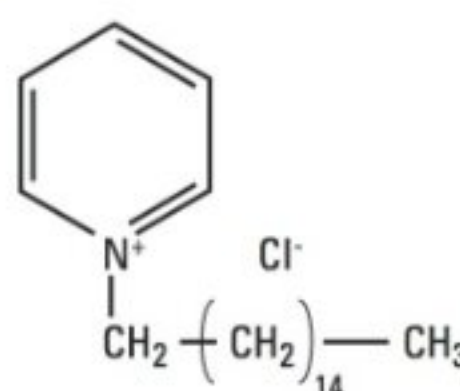
e. Solução Tópica de Cloreto de Benzetônio USP

É uma solução aquosa desse composto (10).

f. Tintura de Cloreto de benzetônio USP tem a formulação mostrada a seguir (10):

Cloreto de benzetônio	2 g
Álcool	685 mL
Acetona	100 mL
Água Purificada, quantidade suficiente para	1.000 mL

g. Cloreto de Cetilpiridina USP



h. Solução Tópica de Cloreto de Cetilpiridina USP

A solução tópica de cloreto de cetilpiridina é uma solução deste composto (10).

2. Descrições

- Cloreto de benzalcônio (CBA): é um pó amorfo branco ou branco-amarelado, gel espesso ou semelhante a gel; higroscópico, tem odor suave com um sabor muito amargo; levemente alcalino ($\text{pH} = 5-8$ para uma solução de 10% m/v). As soluções formam espumas quando agitadas.
- Cloreto de benzetônio: cristais brancos, leve odor com um sabor amargo. O pH de uma solução 1% é igual a 4,8–5,5.
- Cloreto de cetilpiridina: pó branco, com leve odor e gosto amargo.
- Solução Tópica de Cloreto de Cetilpiridina USP: solução límpida, incolor, com um odor aromático e sabor amargo; pode ser colorida caso seja adicionado um corante.

3. Solubilidades

- Cloreto de benzalcônio: muito solúvel em água, etanol e acetona.
- Cloreto de benzetônio: 1 g/mL de água, etanol ou acetona.
- Cloreto de cetilpiridina: muito solúvel em água e etanol.

4. Concentrações efetivas

- Cloreto de benzalcônio: **0,004 a 0,02% (22)**. A **concentração usual para conservação é 0,01%, sendo 0,013% a concentração máxima permitida para produtos oftálmicos (21)**. A ação conservante do cloreto de benzalcônio é um tanto imprevisível na concentração de 0,01% utilizada em soluções oftálmicas. Suas propriedades bactericidas são aumentadas pela adição de 0,1% de edetato (EDTA). Pode causar irritação nos olhos, e suas soluções podem ser sensibilizantes. O cloreto de benzalcônio é comercializado em solução aquosa nas concentrações 1:750, 10%, 17% e 50% (m/v) e como tintura em uma razão de 1:750.
- Cloreto de benzetônio: **0,01 a 0,02% (22)**. A concentração usual para ação conservante e **a concentração máxima permitida para produtos oftálmicos é 0,01% (21)**; ele está disponível na forma de pó.
- Cloreto de cetilpiridina: **0,01 a 0,02% (22)**. O cloreto de benzetônio é disponível na forma de pó.

5. Incompatibilidades

Incompatibilidades: os sais de amônio quaternário apresentam muitas incompatibilidades. Por exemplo, no *Martindale: The Extra Pharmacopeia* são listadas as seguintes incompatibilidades para o Cloreto de Benzalcônio: sabões, fármacos e detergentes aniônicos, surfactantes não iônicos em altas concentrações, citratos, iodetos, nitratos, permanganatos, salicilatos, sais de prata, tartaratos, fluoresceína sódica, peróxido de hidrogênio, caulim, lanolina, algumas sulfonamidas, alguns componentes de misturas comerciais para limpeza e ácido bórico a 5% (mas não menos ou igual a 2%) (23). O *Handbook of Pharmaceutical Excipients* também inclui óxido de zinco e sulfato de zinco (2). O Cloreto de cetilpiridina é inativado pela metilcelulose, mas não o de Benzalcônio (24).

X.

CONSERVANTES PARA PREPARAÇÕES OFTÁLMICAS

- Todos os produtos oftálmicos devem ser estéreis. Preparações de dose múltipla devem, de maneira obrigatória, conter um conservante adequado para prevenir o crescimento de microrganismos que podem ser introduzidos inadvertidamente no produto durante o uso.
- Os conservantes mais utilizados em produtos oftálmicos são apresentados na Tabela 16.2 (25). O clorobutanol, que não é utilizado nas preparações orais ou tópicas, é descrito aqui. Os conservantes utilizados com frequência em preparações extemporâneas oftálmicas, mas que também são usados para preparações orais ou tópicas, foram descritos anteriormente.

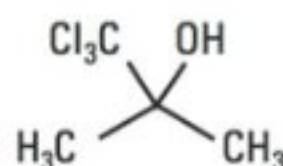
Tabela 16.2 Conservantes mais utilizados em produtos oftálmicos

Acetato de fenilmercúrio	Cloreto de benzalcônio	Metilparabeno
Ácido sórbico	Cloreto de benzetônio	Nitrato de fenilmercúrio
Álcool feniletílico	Cloreto de cetilpiridina	Propilparabeno
Benzoato de sódio	Clorobutanol	Propionato de sódio
Clorexidina	EDTA dissódico	Timerosal

Fonte: Handbook of Nonprescription Drugs, 13ª ed. American Pharmaceutical Association, Washington DC, 2002.

C. Clorobutanol

$C_4H_7Cl_3O$ (anidro) MM = 177,46
e/ou (hemi-hidrato) 186,46



1. Produto oficial Clorobutanol NF (20).
2. Descrição: cristais incolores a brancos, com odor e sabor semelhante à cânfora.
3. Solubilidade: 1 g/125 mL de água, embora seja um pouco difícil de dissolver. Igualmente, 1 g dissolve-se em 0,6 mL de álcool e em 10 mL de glicerina. É muito solúvel em óleos voláteis.
4. Concentração efetiva: 0,5% (21).
5. Incompatibilidade
 - a. É incompatível com nitrato de prata e sais sódicos de sulfonamida.
 - b. Hidrolisa-se a ácido clorídrico em soluções com pH neutro ou superior; deve ser utilizado em soluções tamponadas a pH 5,0–5,5.
 - c. A atividade pode ser perdida por fenômenos de sorção às superfícies de polietileno ou borracha de recipientes oftálmicos ou conta-gotas.
 - d. É inativado pelo polissorbato 80 e polivinilpirrolidona, mas não pela metilcelulose (24). Também interage com a carboximetilcelulose, resultando na perda da atividade antimicrobiana (2).
6. O clorobutanol é utilizado em produtos oftálmicos e parenterais. Não é usado em preparações orais por causa do seu sabor e odor de cânfora. Sua utilização como conservante oftálmico é limitada devido à sua instabilidade, exceto em pH ácido, e por que atua lentamente ao matar microorganismos.

XI. NECESSIDADE DE FORMULAÇÕES LIVRES DE CONSERVANTES

- A. É conhecido que os conservantes tradicionais são efetivos na prevenção do crescimento microbiano. Entretanto, existem relatos de irritação por produtos contendo conservantes (26,27).
- B. O edetato dissódico (EDTA) e cloreto de benzalcônio (BAC) estão frequentemente presentes como conservantes e agentes estabilizantes em soluções para nebulização utilizadas no tratamento da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (28). No entanto, o cloreto de benzalcônio é um potente bronquioconstritor quando inalado em concentrações semelhantes às aquelas em que está presente nessas soluções. A inclusão do CBA (junto com EDTA) na solução para nebulização de brometo de ipratrópio (Atrovent) produziu broncoconstrição paradoxal em alguns pacientes asmáticos e uma redução global da eficácia broncodilatadora. O uso de soluções nebulizadoras broncodilatadoras isenta de conservantes não resulta em uma contaminação bacteriana significativa do ponto de vista clínico, se forem dispensadas em frascos de dose única estéreis em volumes e concentrações que não necessitam ser modificados pelo usuário (28).
- C. No caso do *spray* nasal, conservantes podem causar irritação na mucosa do paciente, provocando alguma coceira desagradável, mas, em maior gravidade, podem reduzir ou mesmo interromper a depuração mucociliar, que é um mecanismo natural essencial para a proteção das vias aéreas superiores (26, 27).
- D. Parabenos são usados como conservantes em milhares de produtos cosméticos, farmacêuticos e alimentícios, aos quais a população está exposta. Apesar de os relatos recentes sobre as propriedades estrogênicas dos parabenos terem desafiado conceitos atuais sobre sua toxicidade, a questão permanece em saber se algum deles pode ser acumulado na forma intacta no organismo com o uso prolongado, nas baixas doses às quais os seres humanos estão expostos. Estudos iniciais relatados mostraram que os parabenos podem ser extraídos do tecido mamário humano e detectados por cromatografia em camada delgada (29).
- E. O timerosal é um conservante que tem sido utilizado em algumas vacinas desde 1930, quando foi introduzido pela primeira vez pela empresa Eli Lilly. Nas concentrações encontradas nas vacinas, ele atende as exigências para um conservante, tal como estabelecido pela United States Pharmacopoeia, ou seja, ele mata organismos maléficos específicos e é capaz de impedir o crescimento de fungos. Porém, devido às percepções públicas do mercúrio e a sua toxicidade, o uso de conservantes contendo esse metal em vacinas diminuiu de forma acentuada desde 1999; a FDA continua fazendo esforços para reduzir ou remover o timerosal de todas as vacinas. Nesse

sentido, todas aquelas vacinas rotineiramente recomendadas para crianças de 6 anos de idade ou mais jovens, comercializadas nos Estados Unidos, não contêm ou contêm apenas traços de timorol (1 µg ou menos de mercúrio por dose), com exceção da vacina inativada contra *influenza*, que foi primeiramente recomendada pelo *Advisory Committee on Immunization Practices*, em 2004, para uso de rotina em crianças de 6 a 23 meses de idade.

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention Inc. Capítulo 51 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006; 79.
2. Rowe R, Sheskey P, Weller P, eds. Handbook of pharmaceutical excipients, 5º ed. Washington, DC: APhA Publications, 2005.
3. The United States Pharmacopeial Convention Inc. Capítulo 1151 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006; 620–631.
4. The United States Pharmacopeial Convention Inc. Capítulo 1 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006; 34.
5. Barr M, Tice LF. The preservation of aqueous sorbitol solutions. *JPhA Sci Ed* 1957; 46: 221–223.
6. The United States Pharmacopeial Convention Inc. 2007 USP 30/NF 25. Front Matter—NF: Excipients. Rockville, MD: Autor, 2006.
7. USP DI vol.III, 27º ed. Englewood, CO: Thompson, MICRO-MEDEX, Inc. 2007.
8. O'Neil MJ, ed. The Merck Index, 13º ed. Rahway, NJ: Merck & Co., Inc., 2001.
9. Gabel LF. The relative action of preservatives in pharmaceutical preparations. *JPhA* 1921; 10: 767–768.
10. The United States Pharmacopeial Convention Inc. 2007 USP 30/NF 25. USP Monographs. Rockville, MD: Autor, 2006.
11. Rae J. The preservative properties of ethylene and propylene glycol. *Pharm J* 1938; 140: 517.
12. Barr M, Tice LF. A study of the inhibitory concentrations of glycerin-sorbitol and propylene glycol-sorbitol combinations on the growth of microorganisms. *JPhA Sci Ed* 1957; 46: 217–218.
13. Prickett PS, Murray HL, Mercer NH. Potentiation of preservatives (parabens) in pharmaceutical formulations by low concentrations of propylene glycol. *J Pharm Sci* 1961; 50: 316–320.
14. Leszczynska-Bakal H, Smazynski T. Preservation of pharmaceutical preparations by chemical compounds with antibacterial activity. Paper presented at Symposium on Preservatives used in Cosmetics, Bointe Pollena, May 30, 1974.
15. Swinyard EA, Harvey SC. In: Hoover JE, ed. Remington's pharmaceutical sciences, 14th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1970; 1066.
16. Inactive Ingredient Guide (redacted) Janeiro 1996. <http://www.fda.gov/cder/drug/iig/default.htm>. Acessado em janeiro de 2008.
17. Entrekin DN. Relation of pH to preservative effectiveness: I. Acid media. *J Pharm Sci* 1961; 50: 743–746.
18. Eklund T. The antimicrobial effect of dissociated and undissociated sorbic acid at different pH levels. *J Appl Bacteriol* 1983; 54: 383–389.
19. Aalto TR, Firman MS, Rigler NE. *p*-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives. *JPhA Sci Ed* 1953; 42: 449–457.
20. The United States Pharmacopeial Convention Inc. NF Monographs. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
21. FDA Advisory Review Panel on OTC Ophthalmic Drug Products. Final Report, Dezembro, 1979.
22. Allen LV. Preservatives and compounding. *US Pharmacist* 1994; 19:84.
23. Reynolds JEF, ed. Martindale: The extra pharmacopoeia, 30º ed. London: The Pharmaceutical Press, 1993; 785.
24. Cadwallader DE. EENT preparations Em: King RE, ed. Dispensing of medication, 9º ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 148.
25. American Pharmaceutical Association. Handbook of nonprescription drugs, 13º ed. Washington DC: Autor, 2002.
26. Furrer P, Mayer JM, Gurny R. Ocular tolerance of preservatives and alternatives. *Eur J Pharm Biopharm* 2002; 53: 263–280.
27. Tripathi BJ. New generation of polymer-based preservatives for contact lens solutions less toxic. *Ophthalmology Times*, Dezembro 15, 1992; 24.
28. Beasley R, Fishwick DM, Jon F, Hendeles L. Preservatives in nebulizer solutions: Risks without benefit. *Pharmacotherapy* 1998; 18(1):130–139.
29. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, et al. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol* 2004; 24(1): 5–13.

Antioxidantes

Melgardt de Villiers, PhD

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Prevenindo a oxidação

Usos dos antioxidantes

Mecanismo de auto-oxidação de substâncias de uso farmacêutico

Propriedades de um antioxidante/agente quelante ideal

Antioxidantes listados na USP 30/NF 25

Agentes quelantes listados na USP 30/NF 25

Antioxidantes para sistemas aquosos

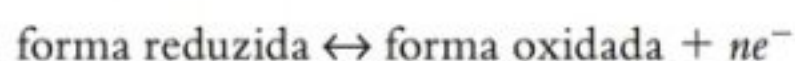
Antioxidantes para sistemas oleosos

Agentes quelantes

I.

DEFINIÇÕES

- A. Reações de **oxidação e redução** (redox) envolvem a transferência de um ou mais átomos de oxigênio ou hidrogênio ou a transferência de elétrons (1). (Ver Tabela 17.1 para exemplos.) Uma transferência de elétrons é escrita na forma de equação como mostrado a seguir, em que e^- representa um elétron e n o números de elétrons:



A seção sobre oxidação no Capítulo <1.191> da USP, *Stability Consideration in Dispensing Practice*, descreve e relata a oxidação para preparações farmacêuticas conforme o seguinte:

As estruturas moleculares mais prováveis de oxidar são aquelas contendo grupamentos hidroxilas diretamente ligado a um anel aromático (p. ex., derivados do fenol, como catecolaminas e morfina), dienos conjugados (p. ex., vitamina A e ácidos graxos livres insaturados), anéis aromáticos heterocíclicos, derivados nitroso e nitrito e aldeídos (p. ex., flavorizantes). Produtos de oxidação quase sempre perdem a eficácia terapêutica. A identificação visual da oxidação, por exemplo, a alteração da adrenalina incolor a produtos de coloração âmbar pode não ser visível em algumas diluições ou para alguns olhos.

A oxidação é catalisada por valores de pH que são maiores do que o ótimo, íons de metais pesados polivalentes (p. ex., cobre e ferro), e exposição ao oxigênio e luz UV. As duas últimas causas da oxidação justificam o uso de substâncias antioxidantes, de atmosfera de nitrogênio durante o enchimento de frascos e ampolas, de embalagens externas opacas e de recipientes de plástico ou vidro âmbar transparente (2).

Tabela 17.1 Exemplos de tipos de oxidação

Processo	Forma reduzida	Forma oxidada
Transferência de elétrons	Fe^{+2}	Fe^{+3}
	H_2	2H^+
	2I^-	I_2
	H_2O_2	$\text{O}_2 + 2 \text{H}^+$
Adição de oxigênio (ou perda de hidrogênio)	CH_4	CH_3OH
	CH_3OH	$\text{H}_2\text{C}=\text{O}$
	$\text{H}_2\text{C}=\text{O}$	HCOOH
	HCOOH	CO_2
Perda de hidrogênio	$\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{R}$	$\text{RCH}=\text{CHR} + \text{H}_2$
	2RSH	$\text{RSSR} + \text{H}_2$

- B. Auto-oxidação** são oxidações que ocorrem espontaneamente sob condições normais de preparação, acondicionamento e estocagem.
- C. Um radical livre** é uma espécie química que apresenta um elétron desemparelhado na sua camada de valência. (O oxigênio $[\text{O}_2]$ possui uma configuração eletrônica com dois elétrons desemparelhados em sua camada de valência.)
- D. Antioxidantes** são substâncias que previnem ou inibem as oxidações: adicionados às formas farmacêuticas, protegem os componentes da formulação suscetíveis à degradação química por oxidação.
- E. Agentes quelantes** são compostos orgânicos que podem formar complexos com íons metálicos e, dessa forma, inibir a capacidade catalítica dos íons metálicos nos processos de oxidação.

II.**PREVENINDO A OXIDAÇÃO**

O farmacêutico pode tentar as seguintes estratégias para evitar ou minimizar a oxidação durante a manipulação (3):

- Use água desgaseificada. Ferva a Água Purificada por cinco minutos e cubra-a imediatamente para que não entre em contato com o ar, que pode ser redissolvido nela. Embora a água desgaseificada não seja um produto oficial, a USP reconhece esse tipo de água no Capítulo (1.231), *Water for Pharmaceutical Purposes*, e na seção sobre reagentes, que afirma que a água desgaseificada é produzida pela ebulição vigorosa por cinco minutos seguida de resfriamento, ou por meio da aplicação de agitação ultrassônica (4, 5).
- Incorpore os antioxidantes na preparação tão logo quanto possível. Se um sistema com múltiplas fases é preparado, como uma emulsão, coloque um antioxidante em cada fase, tão logo quanto possível.
- Não use um método de mistura ou dispositivo que incorpore ar no sistema.
- Use um recipiente de mistura que contenha um mínimo volume de ar* e/ou substitua o ar do recipiente por nitrogênio.
- Adicione um sistema tampão para manter o pH desejado.
- Use ingredientes com baixo teor de metais pesados.
- Diminua a temperatura durante a preparação, se possível.

III.**USOS DOS ANTIOXIDANTES**

- Os antioxidantes e/ou agentes quelantes podem ser adicionados aos produtos farmacêuticos manufaturados e às preparações extemporâneas manipuladas quando o produto ou preparação contiver um ou mais componentes, seja uma substância ativa ou um excipiente, suscetível à degradação por oxidação química.
- Para as preparações manipuladas, a decisão do farmacêutico de adicionar ou não um antioxidante ou agente quelante é tomada levando em consideração a suscetibilidade do componente à degradação, a forma farmacêutica, a via de administração do medicamento (p. ex., tópica, oral,

* N. de T. Do inglês *headspace*: refere-se ao volume de ar existente no topo de um recipiente ou frasco após ser fechado.

oftálmica, parenteral), o material de acondicionamento da preparação, as condições previstas de armazenamento e uso da preparação, e o prazo de validade desejado ou necessário.

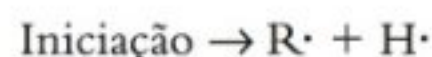
IV. MECANISMO DE AUTO-OXIDAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS DE USO FARMACÊUTICO

Para compreender como os antioxidantes e quelantes atuam na prevenção ou retardo das oxidações, é indispensável ter um entendimento básico do processo de oxidação. A oxidação é um processo complexo e a seguir é dado apenas um breve resumo do mesmo. Para uma excelente revisão sobre o tema oxidação em produtos farmacêuticos, deve ser consultado o capítulo sobre oxidação e fotólise no livro *Chemical Stability of Pharmaceuticals* (6).

A. Reações de oxidação

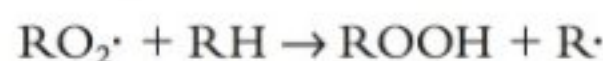
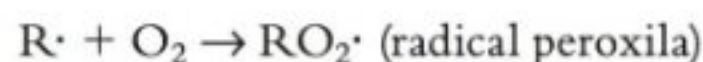
A auto-oxidação de substâncias de uso farmacêutico ocorre por uma série de reações de radicais livres em cadeia, que incluem iniciação, propagação e terminação.

1. Iniciação

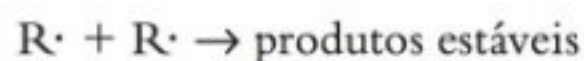
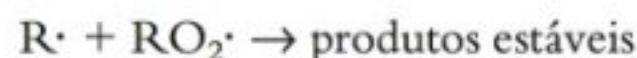
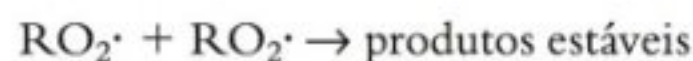


Nota: esta reação pode ser catalisada pelo calor, luz e íons metálicos.

2. Propagação



3. Terminação



B. Para prevenir ou inibir a oxidação, um componente estabilizante deve interferir nas etapas de iniciação ou propagação ou, ainda, participar na etapa da terminação.

1. Os agentes quelantes inibem a oxidação por complexação dos íons metálicos, que atuam como catalisadores para algumas reações de oxidação.

a. Íons metálicos, como Fe^{+3} , Cu^{+2} , Co^{+3} , Ni^{+2} e Mn^{+2} , podem atuar como iniciadores da oxidação, pois têm um elétron desemparelhado em sua camada de valência.

b. Os medicamentos e preparações podem ser facilmente contaminados por traços de metais, pois estes contaminantes podem estar presentes em quantidades mínimas, mesmo nas matérias-primas de alta qualidade e na superfície dos equipamentos de manipulação e dos materiais de acondicionamento.

c. Agentes quelantes, como o ácido etilenodiaminotetracético (também conhecido como EDTA, ou ácido edético), ácido cítrico e tartárico, agem pela ligação com íons metálicos por meio de complexação. Sua capacidade de ligação é pH dependente, visto que depende do grau de ionização desses ácidos orgânicos; eles são mais efetivos quando completamente ionizados; sua capacidade de complexação diminui em valores de pH baixos.

2. Os antioxidantes podem funcionar por meio de um dos seguintes mecanismos:

a. Alguns são compostos que se oxidam com facilidade; apresentam um potencial de oxidação menor que os fármacos que protegem e são preferencialmente oxidados. Esses agentes atuam como os chamados “sequestrantes de oxigênio”. Exemplos incluem os sulfitos, o ácido ascórbico, o monotioglicerol e o formaldeído sulfoxilato de sódio.

b. Alguns antioxidantes atuam como terminadores de cadeia. Apresentam um átomo de hidrogênio ou um elétron facilmente disponível que, durante o processo, convertem-se em radicais livres que não são reativos o suficiente para dar continuidade à reação em cadeia. Os radicais livres formados são intrinsecamente estáveis ou serão combinados com outros radicais na etapa de terminação. Todos os sistemas antioxidantes oleosos listados na Seção IX deste capítulo atuam como terminadores de cadeia. O antioxidante hidrossolúvel monotioglicerol também pode atuar como um terminador de cadeia.

c. Alguns antioxidantes são agentes redutores; eles reduzem o fármaco ou o componente que foi oxidado. O ácido ascórbico e o tiosulfato de sódio podem atuar como agentes redutores.

C. Os fatores ambientais que podem afetar a oxidação, como a temperatura, a luz e o pH serão discutidos no Capítulo 37.

Tabela 17.2**Antioxidantes listados na USP 30/NF 25, classificados de acordo com a solubilidade e faixa de concentração usual**

Antioxidante	Solubilidade			Faixa de concentração (%)
	Água	Álcool	Óleo	
Ácido ascórbico	Sim	Sim	Não	0,02–0,1
Palmitato de ascorbila	Sim	Sim	Sim	0,01–0,2
Butil-hidroxianisol	Não	Sim	Sim	0,005–0,02
Butil-hidroxitolueno	Não	Sim	Sim	0,005–0,02
Ácido hipofosforoso	Sim	–	–	–
Monotioglicerol	Sim	Sim	–	0,1–1,0
Metabissulfito de potássio	Sim	Não	Não	0,01–1,0
Galato de propila	Pouco solúvel	Sim	Pouco solúvel	0,001–0,15
Bissulfito de sódio	Sim	Pouco solúvel	Não	0,05–1,0
Formaldeído Sulfoxilato de sódio	Sim	Pouco solúvel	–	0,005–0,15
Metabissulfito de sódio	Sim	Pouco solúvel	–	0,01–1,0
Sulfito de sódio	Sim	Não	Não	0,01–0,2
Tiosulfato de sódio	Sim	Não	–	0,05
Dióxido de enxofre	Sim	Sim	Sim	–
Tocoferol	Não	Sim	Sim	0,01–0,1
Excipientes de tocoferóis	Não	Sim	Sim	0,01–0,1

Fonte: 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2006: Front Matter—NF: Excipients. Allen LV. Featured excipient: antioxidants. International Journal of Pharmaceutical Compounding, 1999; Vol. 3 N^o. 1 Jan/Fev.

V.**PROPRIEDADES DE UM ANTIOXIDANTE/AGENTE QUELANTE IDEAL**

- A.** Efetivo em uma concentração baixa e não tóxica.
- B.** Estável e efetivo nas condições normais de uso, em um intervalo amplo de temperatura e pH.
- C.** Solúvel na concentração requerida.
- D.** Compatível com uma grande variedade de fármacos e excipientes.
- E.** Livre de odor e sabor desagradável ou picante.
- F.** Incolor tanto na forma original como na oxidada.
- G.** Não tóxico e não sensibilizante, tanto externa como internamente, na concentração requerida.
- H.** Custo razoável.
- I.** Não reativo (não deve adsorver, penetrar ou interagir) com o material de acondicionamento e embalagem.

VI.**ANTIOXIDANTES LISTADOS NA USP 30/NF 25**

A Tabela 17.2 mostra a lista de substâncias antioxidantes listadas na USP 30/NF 25 (7). Essa tabela classifica os antioxidantes de acordo com sua solubilidade em água, álcool e óleo (3).

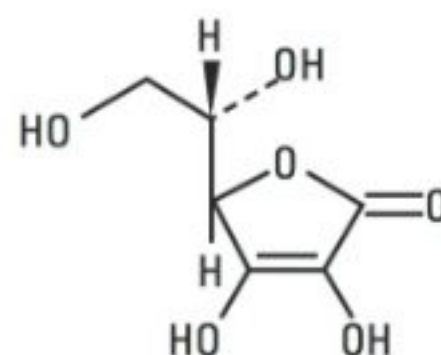
VII.**AGENTES QUELANTES LISTADOS NA USP 30/NF 25**

- A.** Edetato de cálcio dissódico, edetato dissódico e EDTA são os três compostos listados pela USP/NF como agentes quelantes (7).
- B.** Embora não listados como oficiais, o Ácido Cítrico USP e o Ácido Tartárico NF são compostos oficiais que podem atuar como agentes quelantes.

VIII.**ANTIOXIDANTES PARA SISTEMAS AQUOSOS**

As descrições e solubilidades aqui apresentadas fornecem um conjunto de informações obtidas do *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (8), da seção *Chemistry and Compendial Requirements* da USP DI Vol. III (9) e do *The Merck Index* (10). Para obter informações adicionais sobre cada agente antioxidante, consulte o *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.

A. Ácido Ascórbico USP



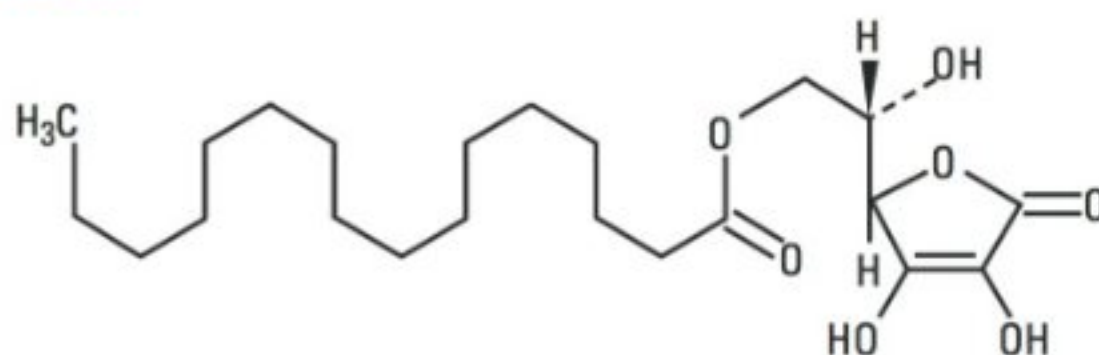
1. Descrição: cristais ou pó de cor branca ou levemente amarelada; inodoro; escurece gradualmente quando exposto à luz; relativamente estável na forma seca, porém oxida-se em solução. As soluções apresentam um sabor ácido e um pH de 2 a 3. $pK_{a1} = 4,17$, $pK_{a2} = 11,57$.
 2. Solubilidade: 1 g/3 mL de água, 30 mL de Álcool, 20 mL de propilenoglicol, 100 mL de glicerina; praticamente insolúvel em óleos vegetais.
 3. Concentração efetiva: 0,05 a 3,0% (11).
- B. Bissulfito de Sódio (NaHSO_3), Metabissulfito de Sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) e sulfito de sódio (Na_2SO_3)**
1. Descrições
 - a. Bissulfito de sódio: cristais ou pó de cor branca ou levemente amarelada com odor semelhante ao de dióxido de enxofre; sabor desagradável; instável ao ar, perdendo SO_2 e gradualmente oxidando-se a sulfato. As soluções aquosas são ácidas ao papel tornassol. Embora o bissulfito de sódio não seja um produto oficial da USP ou NF, é listado na Seção de Excipientes do NF e na Seção de Reagentes da USP, na qual é recomendado o uso de metabissulfito de sódio para o reagente bissulfito de sódio (5,7).
 - b. Metabissulfito de sódio NF: cristais incolores ou pó branco apresentando odor sulfuroso; sabor ácido e salino; oxida-se lentamente a sulfato pela exposição ao ar e à umidade; as soluções aquosas são ácidas ao papel tornassol, sendo que a solução a 5% apresenta pH de 3,5 a 5,0. O metabissulfito é menos higroscópico e mais estável que o bissulfito.
 - c. Sulfito de sódio NF: cristais ou pó incolores. As soluções aquosas tem um pH aproximadamente igual a 9.
 2. Solubilidades
 - a. Bissulfito de sódio: 1 g/4 mL de água, 70 mL de álcool.
 - b. Metabissulfito de sódio NF: 1 g/2 mL de água; solúvel em glicerina; pouco solúvel em álcool.
 - c. Sulfito de sódio: 1 g/3,2 mL de água; solúvel em glicerina; praticamente insolúvel em álcool.
 3. Concentrações efetivas
 - a. Bissulfito de sódio: 0,1% (12).
 - b. Metabissulfito de sódio: 0,02 a 1,0% (11).
 - c. Sulfito de sódio: 0,01 a 0,2% (3).
 4. Advertência dos Sulfitos: os sulfitos são conhecidos por causar reações alérgicas em indivíduos suscetíveis. Embora o número de indivíduos afetados seja pequeno, em 1986, a seção (§201.22) foi incluída ao *Food, Drug and Cosmetic Act* para exigir a colocação de uma advertência em todos produtos farmacêuticos prescritos que contivessem sulfitos. A advertência é a seguinte: "Contém (inserir o nome do sulfito, por exemplo, metabissulfito de sódio), que pode causar reações alérgicas, incluindo sintomas anafiláticos e risco de vida ou episódios asmáticos menos graves, em pessoas suscetíveis. A prevalência global da sensibilidade aos sulfitos na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade é observada com mais frequência em indivíduos asmáticos do que em não asmáticos" (13). Embora a presença de tal advertência nos rótulos não seja obrigatória, é prudente discutir com o paciente sobre a adição de um sulfito em qualquer preparação manipulada. Além disso, é aconselhado incluir no rótulo o nome e a quantidade de qualquer sulfito adicionado à formulação.
- C. Tiossulfato de Sódio USP** $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
1. Descrição: cristais incolores grandes ou pó grosso cristalino. É eflorescente em ar seco em temperaturas superiores a 33° e um pouco deliquescente em ar úmido. As soluções aquosas são neutras ou ligeiramente alcalinas (pH 6,5–8).
 2. Solubilidade: 1 g/0,5 mL de água; insolúvel em álcool.
 3. Concentração efetiva: 0,05% (3).
- D. Formaldeído Sulfoxilato de Sódio NF** $\text{HOCH}_2\text{SOONa}$
1. Descrição: cristais brancos ou massas brancas duras com odor característico de alho; as soluções aquosas são praticamente neutras.
 2. Solubilidade: facilmente solúvel em água; pouco solúvel em álcool.
 3. Concentração efetiva: 0,005 a 0,5% (11).

IX.

ANTIOXIDANTES PARA SISTEMAS OLEOSOS

As descrições e solubilidades aqui apresentadas fornecem conjunto de informações obtidas do *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (8), da seção Chemistry and Compendial Requirements da *USP DI Vol. III* (9), e do *The Merck Index* (10). Para obter informações adicionais sobre cada agente antioxidante, consulte o *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.

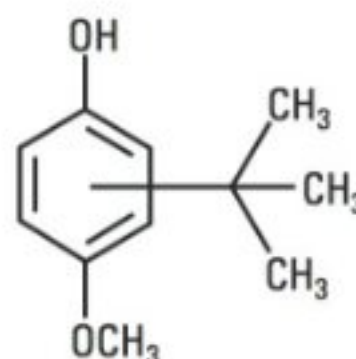
A. Palmitato de Ascorbila NF



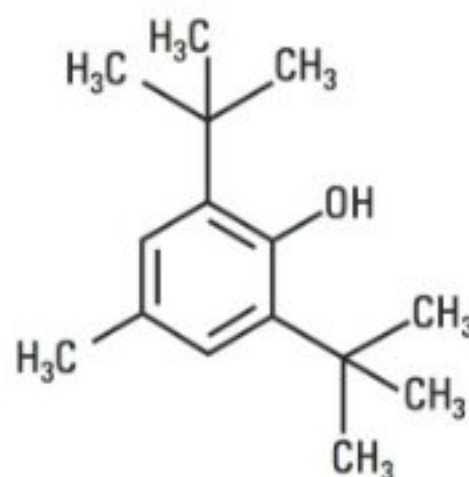
1. Descrição: pó branco a branco-amarelado com odor característico.
2. Solubilidade: muito pouco solúvel em água e em óleos vegetais; 1 g em 9,3 mL de álcool.
3. Concentração efetiva: 0,01 a 0,2% (11).

B. Butil-hidroxianisol (BHA) e Butil-hidroxitolueno (BHT)

Butil-hidroxianisol

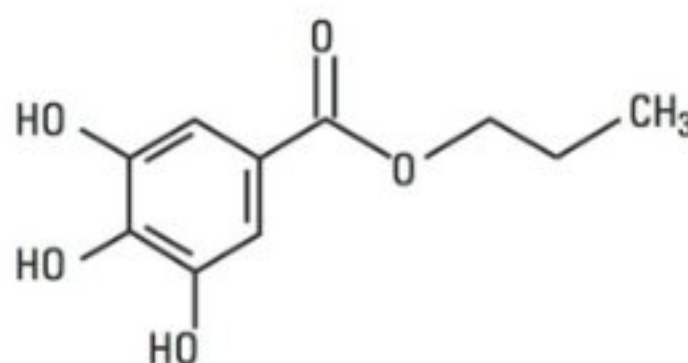


Butil-hidroxitolueno



1. Descrições
 - a. Butil-hidroxianisol NF (BHA): cera sólida ou pó de cor branca ou ligeiramente amarelada, apresentando odor suave.
 - b. Butil-hidroxitolueno NF (BHT): sólido cristalino branco ou amarelado, apresentando odor suave.
2. Solubilidades
 - a. Butil-hidroxianisol (BHA): insolúvel em água; facilmente solúvel em álcool (95%) e propilenoglicol; solúvel a 50% ou mais em álcool, álcool isopropílico, lipídeos e óleos.
 - b. Butil-hidroxitolueno (BHT): insolúvel em água, glicerina e propilenoglicol; solúvel em álcool, álcool isopropílico e acetona. É mais solúvel em óleos vegetais e lipídeos do que o BHA.
3. Concentrações efetivas
 - a. Butil-hidroxianisol (BHA): 0,005 a 0,01% (14).
 - b. Butil-hidroxitolueno (BHT): 0,01% (14).

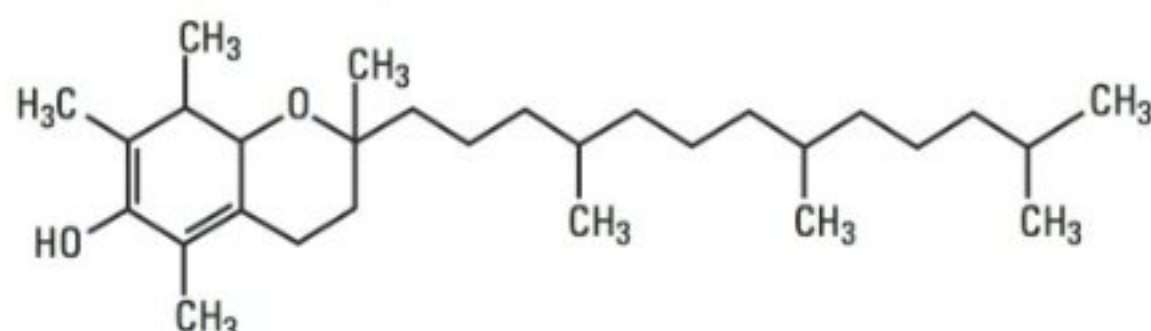
C. Galato de Propila NF



1. Descrição: pó cristalino e branco com leve odor; pH de uma solução 0,1% = 5,9; tem alguma atividade antimicrobiana, além de suas propriedades antioxidantes; é instável a altas temperaturas.
2. Solubilidade: pouco solúvel em água (1 g/1.000 mL a 20°C); facilmente solúvel em álcool (1 g/3 mL a 20°C); 1 g/2,5 mL de propilenoglicol. A solubilidade em óleos fixos e mineral varia conforme o óleo.
3. Concentração efetiva: 0,005 a 0,15% (14).

D. Vitamina E USP (α -tocoferol)

A vitamina E é uma forma do α -tocoferol ($C_{29}H_{50}O_2$) incluindo: d- ou dl- α -tocoferol ($C_{29}H_{50}O_2$); acetato de dl- α -tocoferil ($C_{31}H_{52}O_3$); succinato de d- ou dl- α -tocoferil ($C_{33}H_{54}O_5$) (15).

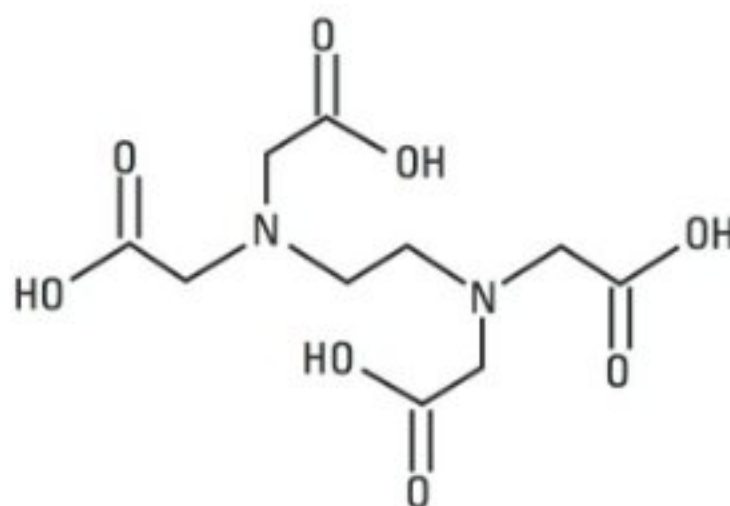


1. Descrição: óleo viscoso amarelo ou amarelo-esverdeado; praticamente inodoro; instável à luz e ao ar, deve armazenado em recipiente hermético com gás inerte, protegido da luz.
2. Solubilidade: insolúvel em água; solúvel em álcool; miscível em acetona e óleos vegetais.
3. Concentração efetiva: 0,01 a 0,1% (14)

X. AGENTES QUELANTES

As descrições e solubilidades aqui apresentadas fornecem um conjunto de informações obtidas do *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (8), da seção *Chemistry and Compendial Requirements* da *USP DI Vol. III* (9), e do *The Merck Index* (10). Para obter informações adicionais sobre cada agente quelante, consulte o *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.

A. Ácido Edético NF



1. Descrição: pó branco cristalino. O pH de uma solução a 0,2% é de 2,2, com os quatro valores de $pK_a = 2,00$; 2,67; 6,26 e 10,26. O Ácido Edético NF mostrou apresentar alguma atividade antimicrobiana independente e efeito sinérgico com alguns agentes antimicrobianos, como o cloreto de benzalcônio e os parabenos.
2. Solubilidade: muito pouco solúvel em água (1 g/2.000 mL conforme *The Merck Index*; 1 g/500 mL conforme *Handbook of Pharmaceutical Excipients*)
3. Concentração efetiva: 0,1% (11)

B. Edetato Dissódico USP

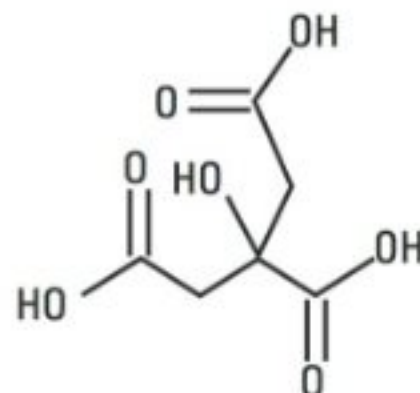
1. Descrição: pó cristalino branco, sabor ligeiramente ácido. Os valores relatados para o pH das soluções são de 4,3 a 4,7 e 5,3. Foi relatado que o sal dissódico do edetato reduz a atividade antimicrobiana dos conservantes mercuriais nitrato de fenilmercúrio e timerosal.
2. Solubilidade: solúvel em água (1 g/11 mL); pouco solúvel em álcool.
3. Concentração efetiva: 0,1% (14).

C. Edetato Cálcico Dissódico USP

1. Descrição: granulado ou pó branco cristalino, inodoro, insípido, ligeiramente higroscópico, mas estável ao ar. Os valores relatados para o pH das soluções são aproximadamente 7 e de 4 a 5. Foi relatado que o efeito sinérgico sobre a atividade antimicrobiana é perdido na presença de íons cálcio.
2. Solubilidade: solúvel em água (1 g/2 mL), muito pouco solúvel em álcool.

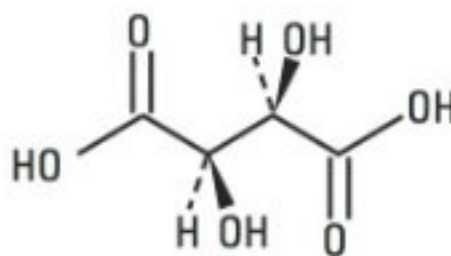
3. Devido ao fato do cálcio no edetato cálcico dissódico ser preferencialmente trocado pelo chumbo e outros metais pesados tóxicos, esse composto é utilizado principalmente como agente terapêutico em caso de envenenamento por chumbo e para a remoção de outros metais pesados do organismo, sem remover o cálcio presente na circulação, células e ossos. Ele está disponível como Edetato Cálcico Dissódico Injetável USP, ou Versenato Cálcico Dissódico, na concentração de 200 mg/mL (20%).
4. Concentração efetiva: 0,1% (14).

D. Ácido Cítrico USP



1. Descrição: cristais incolores ou translúcidos ou pó cristalino ou granular branco. É disponível como sólido anidro ou mono-hidratado, e estes pós absorverão água ou apresentarão eflorescência, dependendo da forma e da umidade relativa. O pH de uma solução a 1% é 2,2, com os três valores de $pK_a = 3,13, 4,76$ e $6,40$.
2. Solubilidade: 1 g/mL em água e álcool.
3. Concentração efetiva: 0,3% a 2,0% (8).
4. O ácido cítrico é utilizado principalmente como agente regulador de pH e como tamponante, mas é usado como antioxidante em sinergismo com outros antioxidantes, devido as suas propriedades quelantes.

E. Ácido Tartárico USP



1. Descrição: pó cristalino branco ou cristais translúcidos ou incolores; inodoro; azedo; estável ao ar. O pH de uma solução a 1,5% é 2,2, com seus dois valores de $pK_a = 2,93$ e $4,23$.
2. Solubilidade: 1 g/0,75 mL de água e 2,5 mL de álcool, solúvel em glicerina.
3. Concentração efetiva: variável.
4. O ácido tartárico é utilizado principalmente como agente regulador de pH e como tamponante, mas é usado como antioxidante em sinergismo com outros antioxidantes, devido às suas propriedades quelantes.

Referências

1. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals, 2° ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 83.
2. The United States Pharmacopeial Convention Inc. Capítulo 1191. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006; 655.
3. Allen LV. Featured excipient: antioxidants. Int J Pharm Compound 1999; 3 (1).
4. The United States Pharmacopeial Convention Inc. Capítulo 1231. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006; 693.
5. The United States Pharmacopeial Convention Inc. Reagents, indicators, and solutions. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
6. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals, 2° ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 82-114.
7. The United States Pharmacopeial Convention Inc. Front matter – NF: Excipients. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
8. Rowe R, Sheskey P, Weller P, eds. Handbook of pharmaceutical excipients, 5th ed. Washington, DC: APhA Publications, 2005.
9. Thompson, MICROMEDEX, Inc. USP DI Vol. III, 27° ed. Englewood, CO: Autor, 2007.
10. O'Neil MJ, ed. The Merck index, 13th ed. Rahway, NJ: Merck & Co., 2001.
11. Swarbrick J, Boylan JC, eds. Encyclopedia of pharmaceutical technology, vol. 1. New York: Marcel Dekker Inc., 1988; 441.
12. FDA Advisory Review Panel on OTC Ophthalmic Drug Products. Final report, Dez. 1979.
13. 21CFR 8 201.22 (b).
14. Lachman L. Antioxidants and chelating agents as stabilizers in liquid dosage forms. Drug Cosm Ind Jan-Feb 1968.
15. The United States Pharmacopeial Convention Inc. monografias USP. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.

Tampões e Agentes de Ajuste do pH

Melgardt de Villiers, PhD

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Usos dos tampões e agentes de ajuste do pH

Capacidade tampão

Selecionando um sistema tampão ou um agente para o ajuste do pH

Agentes acidificantes, alcalinizantes e de tamponamento

I. DEFINIÇÕES

- A.** Um **ácido** pode ser definido como
1. Uma substância que, quando dissolvida em água, fornece íons hidrogênio H^+ (teoria de Arrhenius).
 2. Uma espécie que doa prótons H^+ (teoria de Bronsted-Lowry).
 3. Umceptor de pares de elétrons (teoria de Lewis).
- B.** Uma **base** pode ser definida como
1. Uma substância que, quando dissolvida em água, fornece íons hidroxilas OH^- (teoria de Arrhenius).
 2. Uma espécie que pode aceitar prótons, H^+ (teoria de Bronsted-Lowry).
 3. Um doador de pares de elétrons (teoria de Lewis).
- Em sistemas farmacêuticos, no geral tratamos com soluções que contêm água; portanto, as definições de Arrhenius e de Bronsted-Lowry são as mais aceitáveis para nossos propósitos.
- C.** Um **tampão** é uma substância ou uma mistura de substâncias que, quando presente em uma solução, resiste à mudança no pH pela adição de quantidades pequenas de ácidos ou bases.
- D.** A **capacidade tampão** é a medida da resistência à alteração do pH da solução, quando ácidos ou bases são adicionados a ela.
- E.** Muitas equações têm sido propostas para descrever a química do equilíbrio ácido-base. Uma lista das equações mais usadas nos sistemas farmacêuticos é dada na Tabela 18.1. Exemplos de cálculos que empregam essas equações também são fornecidos.

II. USOS DOS TAMPÕES E AGENTES DE AJUSTE DO pH

Os tampões ou agentes de ajuste de pH podem ser adicionados aos produtos farmacêuticos manufaturados ou às preparações manipuladas por alguma das seguintes razões:

- A.** Para preparações destinadas à aplicação nas membranas sensíveis do olho ou das passagens nasais, ou que serão injetadas nos músculos, vasos sanguíneos, órgãos, tecidos ou lesões, é desejável ajus-

tar o pH em um nível próximo do valor fisiológico do tecido em questão. Esse ajuste é realizado objetivando minimizar danos aos tecidos e dor ou a sensação de desconforto pelo paciente.

- B. A absorção e, portanto, a eficácia terapêutica de certos fármacos pode ser melhorada quando eles são apresentados na forma ionizada ou não ionizada. Essa forma pode ser manipulada e mantida por meio do ajuste do pH do meio.
- C. A estabilidade química de muitos fármacos em solução pode ser melhorada pela manutenção do pH da solução dentro de uma determinada faixa de valores.
- D. A solubilidade aquosa de muitos fármacos orgânicos depende do grau em que esses eletrólitos fracos estão presentes na forma iônica. Isso, por sua vez, depende do pH da solução.

III.

CAPACIDADE TAMPÃO

- A. A capacidade tampão, β , é definida pela fórmula:

$$\beta = \frac{\Delta B}{\Delta pH}$$

onde ΔB é o número de equivalente-grama por litro de base forte ou ácido forte adicionado à solução tampão e ΔpH é a mudança de pH resultante. Quanto maior o valor de β , maior a capacidade tampão do sistema (que é a sua capacidade de resistir à mudança do pH).

- B. Apesar de a capacidade tampão poder ser determinada usando a equação fornecida acima, esse recurso não é frequentemente empregado na manipulação de medicamentos. Devido ao limitado prazo de validade das preparações manipuladas, valores exatos de capacidade tampão não são requeridos. Para uma revisão detalhada sobre esse assunto, consulte um livro de físico-química farmacêutica (1).
- C. Mesmo que a capacidade tampão seja raramente calculada, o conhecimento dessa grandeza é útil para a compreensão do conceito e das circunstâncias nas quais ela pode ser maximizada.
 - 1. Soluções de ácidos fortes, como HCl, resistirão à mudanças de pH na faixa de valores igual ou abaixo de 3. De fato, a solução tampão padrão descrita pela USP para valores de pH na faixa de 1,2 a 2,2 é uma solução de HCl 0,2 M, em que KCl é adicionado como sal neutro para produzir uma concentração adequada de eletrólitos (2).
 - 2. De modo similar, soluções de bases fortes, como NaOH, fornecem boa capacidade tampão em valores de pH igual ou acima de 11.
 - 3. Os sistemas tampão mais comuns consistem de uma combinação de um ácido fraco e seu sal (ou seja, sua base conjugada) ou uma base fraca e seu sal (ou seja, seu ácido conjugado).
 - a. A equação de Henderson-Hasselbalch, também conhecida com equação-tampão, relaciona o pH de uma solução, que contém um par de ácido-base conjugado, com a constante de dissociação e a concentração das espécies na solução. Essa equação e alguns exemplos da sua aplicação são mostrados na Tabela 18.1.
 - b. Pares de ácido e base conjugados apresentam os maiores valores de capacidade tampão quando o pH da solução é igual ao pK_a , e a capacidade tampão de uma par de ácido e base é efetiva quando $pH = pK_a \pm 1$.
 - 4. A capacidade tampão está relacionada com a concentração do tampão; quanto maior for a concentração do tampão, maior será a resistência à mudança de pH.
 - 5. Altos valores de capacidade tampão são algumas vezes indesejáveis. Por exemplo, nos casos em que o fármaco é mais estável em valores de pH que diferem consideravelmente do pH fisiológico no local de administração. Uma solução possível é usar um tampão que mantenha o pH em um nível desejável para a manutenção da estabilidade do fármaco, mas que apresente uma capacidade tampão relativamente baixa, de modo que, após administração, os sistemas tampão naturais do organismo modifiquem rapidamente o pH da solução para níveis que produzam maior conforto ao paciente.

IV.

SELECIONANDO UM SISTEMA TAMPÃO OU UM AGENTE PARA O AJUSTE DO pH

- A. **Primeiro, considere a via de administração da forma farmacêutica.**

- 1. As substâncias usadas para realizar o tamponamento ou ajuste de pH não devem ser tóxicas pela via de administração intencionada. Este é um fator importante a se considerar. Por exemplo, ácido bórico ou borato de sódio são excipientes comuns em soluções oftálmicas; esses não seriam adequados para preparações de uso sistêmico, visto que o borato é tóxico sistemicamente.
- 2. Agentes tamponantes ou reguladores do pH, para qualquer via de administração, não devem causar irritação nas concentrações necessárias.
- 3. Em preparações líquidas destinadas à administração oral, as substâncias tamponantes não devem apresentar sabor ou odor desagradável.

Tabela 18.1 Equações úteis para cálculos de pH e tamponamento das soluções**Equações gerais que definem pH e pK**

$$\begin{aligned} \text{pH} &= -\log [\text{H}_3\text{O}^+] \\ \text{pOH} &= -\log [\text{OH}^-] \\ \text{pH} + \text{pOH} &= \text{pK}_w = 14 \\ \text{pK}_a &= -\log K_a \\ \text{pK}_b &= -\log K_b \\ \text{pK}_a + \text{pK}_b &= \text{pK}_w = 14 \end{aligned}$$

K_a é a constante de dissociação de um ácido fraco.

Para: $\text{HA} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{A}^-$

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

K_b é a constante de dissociação de uma base fraca.

Para: $\text{B} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{BH}^+ + \text{OH}^-$

$$K_b = \frac{[\text{BH}^+][\text{OH}^-]}{(\text{B})}$$

Geralmente os valores de K para fármacos, tanto ácidos bases fracos, são designados como K_a s.

Equações específicas**Exemplos**

Para uma base forte:

$$\text{pH} = -\log [\text{Ca}] = -\log [\text{H}^+]$$

0,1 N HCl

$$\text{pH} = -\log [\text{Ca}] = -\log [0,1] = 1$$

Para uma base forte:

$$\text{pOH} = -\log [\text{OH}^-] = -\log [\text{Cb}]$$

$$\text{ou } \text{pH} = \text{pK}_w + \log [\text{Cb}]$$

0,1 N NaOH

$$\text{pH} = \text{pK}_w + \log [\text{Cb}] = 14 - \log [0,1]$$

$$= 14 - 1 = 13$$

Para um ácido fraco:

$$\text{pH} = \frac{1}{2} \text{pK}_a - \frac{1}{2} \log [\text{Ca}]$$

Ácido acético 0,1 N (AcOH); $\text{pK}_a = 4,76$

$$\text{pH} = \frac{1}{2} [4,76] - \frac{1}{2} \log [0,1]$$

$$= 2,38 - [-0,5] = 2,88$$

Para uma base fraca:

$$\text{pOH} = \frac{1}{2} \text{pK}_b - \frac{1}{2} \log [\text{Cb}] \text{ ou}$$

$$\text{pH} = \frac{1}{2} \text{pK}_w + \frac{1}{2} \text{pK}_a + \frac{1}{2} \log [\text{Cb}]$$

0,1 N acetato de sódio NaOAc (a base conjugada do ácido acético)

$$\text{pH} = 7 + 2,38 + \frac{1}{2} \log [0,1] = 8,88$$

Para um ácido diprótico (H_2A):

Solução unicamente do ácido

$$\text{pH} = \frac{1}{2} \text{pK}_{a1} - \frac{1}{2} \log [\text{Ca}]$$

Ácido carbônico 0,1 M (H_2CO_3); $\text{pK}_{a1} = 6,37$; $\text{pK}_{a2} = 10,33$

$$\text{pH} = \frac{1}{2} (6,37) - \frac{1}{2} \log [0,1]$$

$$= 3,185 - (-0,5) = 3,685$$

Note que esta é a mesma equação usada para um ácido fraco.

Para um ácido diprótico (H_2A):

Solução com unicamente o anfólito HA^-

$$\text{pH} = \frac{1}{2} \text{pK}_{a1} + \frac{1}{2} \text{pK}_{a2}$$

Bicarbonato de sódio 0,1 M (NaHCO_3)

$$\text{pH} = \frac{1}{2} (6,37) + \frac{1}{2} (10,33)$$

$$= 3,185 + 5,165 = 8,35$$

Para um ácido diprótico (H_2A):

Solução unicamente da base diácida A^{2-}

$$\text{pH} = \frac{1}{2} \text{pK}_w + \frac{1}{2} \text{pK}_{a2} - \frac{1}{2} \log [\text{Cb}]$$

Carbonato de sódio 0,1 M (Na_2CO_3)

$$\text{pH} = \frac{1}{2} (14) + \frac{1}{2} (10,33) + \frac{1}{2} \log [0,1]$$

$$= 7 + 5,165 + (-0,5) = 11,67$$

Para pares de ácido-base conjugados:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido conjugado}]}$$

Ex. #1: 0,1 M HOAc e 0,1 M NaOAc

$$\text{pH} = 4,76 + \log \frac{[0,1]}{[0,1]} = 4,76 + \log 1$$

$$= 4,76 + 0 = 4,76$$

Para ácidos, geralmente é escrito:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{sal}]}{[\text{ácido}]}$$

Ex. #2: 0,1 M HOAc e 0,2 M NaOAc

$$\text{pH} = 4,76 + \log \frac{[0,2]}{[0,1]} = 4,76 + 0,30$$

$$= 5,06$$

Para bases, geralmente é escrito:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{base}]}{[\text{sal}]}$$

Ex. #3: 0,1 M amônia NH_4OH e 0,1 M de cloreto de amônia NH_4Cl

$$\text{pK}_b = 4,76 \quad \text{pK}_a \text{ (para ácido conjugado)} = 9,24$$

$$\text{pH} = 9,24 + \log \frac{[0,1]}{[0,1]} = 9,24$$

Estas equações são todas formas equivalentes à equação de Henderson-Hasselbach.

Ex. #4: 0,1 M NH_4OH e 0,2 M NH_4Cl

$$\text{pH} = 9,24 + \log \frac{[0,1]}{[0,2]} = 9,24 - 0,30 = 8,94$$

Nota: é possível verificar que as equações apresentadas nesta tabela são versões simplificadas de equações mais precisas e complexas. Estão baseadas em suposições que não ocorrem em todos os casos (p. ex., $\text{pK}_w = 14$ apenas a 25°C). Essas equações fornecem aproximações que são úteis em situações práticas da manipulação de medicamentos. Para uma revisão detalhada sobre o assunto, o leitor pode recorrer aos capítulos sobre equilíbrio iônico e sobre soluções isotônicas e tamponadas em um livro de físico-química farmacêutica (1) ou a um texto equivalente.

Tabela 18.2 Tampão Acetato de Walpole modificado

pH	Ácido Acético 99% (mL/100 mL)	Acetato de Sódio Anidro (g/100 mL)	Cloreto de Sódio requerido tornar isotônica (g/100 mL)
3,6	1,11	0,123	0,28
3,8	1,06	0,197	0,28
4,0	0,98	0,295	0,27
4,2	0,88	0,435	0,26
4,4	0,76	0,607	0,24
4,6	0,61	0,804	0,22
4,8	0,48	0,984	0,21
5,0	0,35	1,156	0,19
5,2	0,25	1,296	0,18
5,4	0,17	1,402	0,17
5,6	0,11	1,484	0,16

Nota: Esse tampão é aceitável para uso interno, externo ou oftálmico.

Fonte: Reproduzido com a permissão de Schumacher GE. Buffer formulations. Am J Hosp Pharm 1966; 23: 629.

4. Agentes tamponantes empregados nas preparações parenterais devem ser estéreis ou devem ser tornados estéreis.
5. Soluções oftálmicas são normalmente tamponadas no pH de máxima estabilidade dos fármacos que elas contêm, mas se o pH diferir mais que uma unidade da neutralidade (ou seja, fora da faixa de 6,5 a 8,5), um sistema com uma capacidade tampão baixa deve ser usado (3) para que o sistema tampão das lágrimas traga rapidamente o pH da solução de volta ao valor fisiológico, quando a solução oftálmica for instilada no olho. Geralmente, uma capacidade tampão inferior a 0,05 e pH na faixa de 4 a 8 são desejáveis (4,5). Ver o Capítulo 33 para obter mais detalhes sobre pH e tamponamento de soluções oftálmicas.

B. Considere primeiramente os sistemas menos complexos.

1. Se a formulação necessita simplesmente de ajuste de pH em um dado valor, em geral uma solução diluída (0,1–0,2 N) de HCl ou NaOH pode ser usada. Entretanto, as possíveis incompatibilidades com o íon cloreto do HCl devem ser consideradas. Por exemplo, se o fármaco é disponível na forma de um sal com um ânion como o mesilato, a presença do íon cloreto pode provocar a sua precipitação, uma vez que o sal cloridrato formado é menos solúvel; os conservantes acetato e nitrato de fenilmercúrio precipitam com haletos, etc.
2. A solução de bicarbonato de sódio injetável é frequentemente usada para elevar o pH de algumas preparações parenterais. Ela é estéril e não tóxica, porém também pode apresentar problemas de compatibilidade. Sempre verifique a compatibilidade com todos componentes da formulação.
3. Em preparações líquidas de uso oral ou tópico, avalie o uso de veículos pré-formulados. Muitos dos xaropes e veículos flavorizados disponíveis contêm tampões ou substâncias que agem como tampões. Ver o Capítulo 22, Veículos para preparações líquidas, para descrições e especificações, e exemplos nos Exemplos de Prescrição 28.5 e 28.6 do Capítulo 28 e 30.7 do Capítulo 30 deste livro.
4. O tampão acetato dado na Tabela 18.2 é útil para tamponar facilmente uma solução em uma faixa de pH ácido ou levemente ácido (entre 3,6 a 5,6), (6). Ele pode ser usado em preparações de uso sistêmico, tópico ou oftálmico. Se a isotonicidade é requerida, as quantidades de cloreto de sódio que devem ser adicionadas também são mostradas nessa tabela; se algum dos componentes da formulação for incompatível com haletos, o nitrato de sódio ou a dextrose, em quantidades osmolares equivalentes (ver Capítulo 11), podem ser empregados para substituir o cloreto de sódio.
5. O tampão fosfato de Sorenson é um sistema tampão útil para tamponar preparações em valores de pH entre 6 e 8. Pode ser empregado em formulações de uso sistêmico, tópico ou oftálmico. Sua fórmula é demonstrada na Tabela 18.3 (7,8). Ele tem uma capacidade tampão relativamente elevada. Se for necessária a obtenção de uma solução isotônica, o cloreto de sódio pode ser adicionado nas quantidades fornecidas na mesma tabela; se algum dos componentes da formulação for incompatível com haletos, o nitrato de sódio ou a dextrose, em quantidades osmolares equivalentes (ver Capítulo 11), podem ser empregados para substituir o cloreto de sódio. O uso desse tampão em uma solução oftálmica é ilustrado no Exemplo de Prescrição 33.2 do Capítulo 33.

Tabela 18.3 Tampão fosfato de Sorensen modificado

Solução-estoque ácida, fosfato de sódio monobásico M/15		Solução-estoque alcalina, fosfato de sódio dibásico M/15	
Fosfato de sódio monobásico anidro ^a	8,006 g	Fosfato de sódio dibásico anidro	9,473 g
Água Purificada qsp	1.000 mL	Água Purificada qsp	1.000 mL

mL da solução de fosfato de sódio monobásico M/15	mL da solução de fosfato de sódio dibásico M/15	pH	Cloreto de sódio requerido para isotonicidade (g/100 mL)
90	10	5,9	0,52
80	20	6,2	0,51
70	30	6,5	0,50
60	40	6,6	0,49
50	50	6,8	0,48
40	60	7,0	0,46
30	70	7,2	0,45
20	80	7,4	0,44
10	90	7,7	0,43
5	95	8,0	0,42

^aPode ser substituído pelo fosfato de sódio monobásico mono-hidratado 9,208 g.

Este tampão é aceitável para uso interno, externo e oftálmico.

Fonte: Deardorff DL. Ophthalmic solutions. In: Hoover JE, ed. Remington's pharmaceutical sciences, 14^o ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1970; 1553–1555. Sørensen SL. Enzyme studies. II. The measurement and importance of the hydrogen ion concentration in enzyme reactions. Biochem Z 1909; 21: 131 e 22: 352.

Tabela 18.4 Solução-tampão concentrada de múltiplas aplicações (Tampão de citrato)

Solução-estoque ácida, ácido cítrico M/3		Solução-estoque alcalina, citrato de sódio M/3	
Ácido cítrico mono-hidratado ^a	70 g	Citrato de sódio di-hidratado	98 g
Água Purificada qsp	1.000 mL	Água Purificada qsp	1.000 mL
Pode ser substituído pelo ácido cítrico anidro 64 g ^a			

mL da solução de ácido cítrico M/3	mL da solução de citrato de sódio M/3	pH
92	8	2,5
82	18	3,0
68	32	3,5
58	42	4,0
44	56	4,5
28	72	5,0
14	86	5,5
6	94	6,0
2	98	6,5

^aAmbos os compostos combinados fornecem uma concentração de 0,33 M.

Este tampão é aceitável para uso interno, externo ou oftálmico.

6. Se uma solução-tampão **concentrada** para múltiplas aplicações for requerida para tamponamento em uma faixa de pH ácido ou levemente ácido (2,5 – 6,5), o tampão citrato mostrado na Tabela 18.4 pode ser empregado. Após mistura das soluções nas proporções dadas na tabela, a solução resultante apresenta molaridade igual a 0,33 M. Essa solução-tampão pode ser diluída 10 vezes e ainda apresentar uma capacidade tampão adequada (6).

Tabela 18.5 Tampão oftálmico de Palitzsch

Solução-estoque ácida		Solução-estoque alcalina	
Ácido bórico	12,404 g	Borato de sódio deca-hidratado	19,108 g
Água Purificada qsp	1.000 mL	Água Purificada qsp	1.000 mL
mL da solução de ácido bórico 0,2 M	mL da solução de borato de sódio 0,05 M		pH
97	3		6,8
94	6		7,1
90	10		7,4
85	15		7,6
80	20		7,8
75	25		7,9
70	30		8,1
65	35		8,2
55	45		8,4
45	55		8,6
40	60		8,7
30	70		8,8
20	80		9,0
10	90		9,1

Fonte: Palitzsch S. Use of borax and boric acid solutions in the colorimetric measurement of the hydrogen ion concentration of sea water. Biochem Z 1915; 70: 333.

7. Para produtos oftálmicos que requerem tamponamento em um pH levemente ácido (~5), a solução aquosa de **ácido bórico** 1,9% é apropriada para essa situação, pois é isotônica, fácil de preparar e apresenta uma capacidade tampão baixa. Seu uso está ilustrado no Exemplo de Prescrição 33.1, no Capítulo 33. Um exemplo de sistema tampão borato para valores de pH mais elevados, o tampão de Palitzsch, é fornecido na Tabela 18.5 (9). Inúmeros outros tampões borato são relatados na literatura (7,10–12).

C. Se uma solução-tampão customizada precisa ser preparada, siga essas etapas:

1. Escolha uma substância ou uma mistura de substâncias que permita fornecer uma faixa de pH no valor requerido.
 - a. Como discutido anteriormente, este pode ser um ácido forte, uma base forte, ou um par conjugado. Se usar um par conjugado, o pK_a do ácido conjugado deve estar dentro de uma unidade de pH do valor desejado.
 - b. Para possíveis pares conjugados, você pode consultar a tabela na seção de apêndices do Material complementar *on-line*. Essa tabela fornece o pK_a s de um grande número de fármacos e compostos de referência.
 - c. Tenha certeza de que a sua substância de escolha seja quimicamente estável, suficientemente solúvel, compatível com os outros excipientes da formulação, livre de odor e cor, não sensibilizante e não tóxica pela via de administração a ser utilizada.
 - d. Exemplos de algumas possíveis substâncias de escolha são dados na Tabela 18.6.

Tabela 18.6 Escolha de tampões para faixas de pH específicas

Faixa de pH	Tampão
pH 1–3	HCl
pH 2,5–6,5	Tampão citrato
pH 3,6–5,6	Tampão acetato
pH 6–8	Tampão fosfato de Sorenson
pH 8–9	Bicarbonato de sódio
pH 9–11	Bicarbonato de sódio/Carbonato de sódio
pH 11–13	NaOH

Tabela 18.7**Itens da USP 30/NF 25 categorizados como agentes acidificantes, alcalinizantes ou de tamponamento**

Agente acidificante	Agente alcalinizante	Agente de tamponamento
Ácido Acético	Solução Forte de Amônia	Ácido Acético
Ácido Acético Glacial	Carbonato de Amônio	Ácido Adípico
Ácido Cítrico Anidro	Dietanolamina	Carbonato de Amônio
Ácido Cítrico Mono-hidratado	Hidróxido de Potássio	Fosfato de Amônio
Ácido Fumárico	Bicarbonato de Sódio	Ácido Bórico
Ácido Clorídrico	Borato de Sódio	Ácido Cítrico Anidro
Ácido Clorídrico Diluído	Carbonato de Sódio	Ácido Cítrico Mono-hidratado
Ácido Málico	Hidróxido de Sódio	Ácido Lático
Ácido Nítrico	Trolamina	Ácido Fosfórico
Ácido Fosfórico		Citrato de Potássio
Ácido Fosfórico Diluído		Metafosfato de Potássio
Ácido Propiônico		Fosfato de Potássio Dibásico
Ácido Sulfúrico		Fosfato de Potássio Monobásico
Ácido Tartárico		Acetato de Sódio
		Citrato de Sódio
		Solução de Lactato de Sódio
		Fosfato de Sódio Dibásico
		Fosfato de Sódio Monobásico
		Ácido Succínico

Fonte: The United States Pharmacopeial Convention Inc. 2007 USP 30/NF 25. Front matter—NF: excipients. Rockville, MD: Autor, 2006.

2. Calcular a concentração necessária de cada substância.
 - a. Você pode usar a equação apropriada da Tabela 18.1 (lembrando que tais equações só podem dar aproximações) ou uma das fórmulas de tampões das Tabelas 18.2 a 18.5.
 - b. Se um par ácido-base conjugado for selecionado, lembre-se de que a equação de Henderson-Hasselbalch fornece apenas a relação de concentrações. A partir da relação calculada, selecione as concentrações dos componentes com base no fato de que uma capacidade tampão adequada pode ser obtida com concentrações finais de 0,05 a 0,5 M (1).
3. Depois que a solução é feita, use papel ou medidor de pH para medir o da solução e fazer os ajustes necessários.

V. AGENTES ACIDIFICANTES, ALCALINIZANTES E DE TAMPONAMENTO

A Tabela 18.7 mostra substâncias que são oficiais na USP30/NF25 e que são categorizadas como excipientes utilizados como agentes acidificantes, alcalinizantes e de tamponamento (13).

Referências

- Sinko PJ. Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences, 5^o ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- The United States Pharmacopeial Convention Inc. Reagents: buffer solutions. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
- Gonnering R, et al. The pH tolerance of rabbit and human corneal epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 1979; 18: 3373–3390.
- Allen LV. Compounding ophthalmic liquids. Secundum Artem, volume 6, número 4 (http://www.paddocklabs.com/images/PadSec_v6n4.pdf)
- Anonymous. Buffer solutions for ophthalmic preparations. Int J Pharm Compound 1998; 2(3): 190–191.
- Schumacher GE. Buffer formulations. Am J Hosp Pharm 1966; 23: 629.
- Deardorff DL. Ophthalmic solutions. Em: Hoover JE, ed. Remington's pharmaceutical sciences, 14^o ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1970; 1553–1555.
- Sørensen SL. Enzyme studies. II. The measurement and importance of the hydrogen ion concentration in enzyme reactions. Biochem Z 1909; 21:131 e 22: 352.
- Palitzsch S. Use of borax and boric acid solutions in the colorimetric measurement of the hydrogen ion concentration of sea water. Biochem Z 1915; 70: 333.
- Gifford SR. Reaction of buffer solution and of ophthalmic drugs. Arch Ophthalmol 1935; 13: 78.
- Neuwald F, et al. Galenical and pharmacological research on the composition of aqueous ophthalmic pharmaceuticals. I. Stability of some compounds used as ophthalmic pharmaceuticals. II. A generally useful buffer. Pharm Ztg Ver Apotheker-Ztg 1957; 102: 40, 51–52 e 1958; 103:12.
- Atkins WR, Pantin GF. Buffer mixture for the alkaline range of hydrogen-ion concentration determinations. Biochem J 1926; 20: 102.
- The United States Pharmacopeial Convention Inc. Front matter NF:excipients. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.

Agentes Indutores de Viscosidade

Melgardt de Villiers, PhD

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

O papel da viscosidade na formulação

Agentes suspensores e/ou indutores de viscosidade listados na USP 30/NF 25

Agentes indutores de viscosidade

I.

DEFINIÇÕES

- A.** A **viscosidade** é uma medida da resistência do fluxo de um sistema após a aplicação de um estresse. Quanto maior a viscosidade, maior será a força aplicada necessária para fazê-lo fluir em uma determinada velocidade. Isso é expresso matematicamente pela Lei de Newton da viscosidade (1):

$$\frac{F}{A} = \eta \frac{dv}{dr}$$

em que F/A é a tensão de cisalhamento, a força por unidade de área necessária para produzir um fluxo; dv/dr é a velocidade de cisalhamento e η é o coeficiente de viscosidade, normalmente referido apenas como *viscosidade*.

- B.** A unidade tradicional de viscosidade é o **poise**, que é definido como a força de cisalhamento em dinas requerida para produzir a velocidade de 1 cm/s entre dois planos paralelos de um líquido a cada 1 cm² de área e separados por uma distância de 1 cm.
- C.** A unidade de viscosidade mais usada em farmácia é o **centipoise** (cp; plural cps) que é igual a 0,01 poise.
- D.** A mais recente unidade básica de viscosidade adotada pelo Sistema Internacional de Unidades (SI) é o **Pascal segundo** (Pa.s) ou Newton/m².seg⁻¹, que equivale a 10 poise. A unidade SI de viscosidade mais utilizada para relatar a viscosidade dos líquidos farmacêuticos é o **miliPascal segundo** (mPa.s) que é numericamente igual ao valor da viscosidade centipoise. As várias unidades de viscosidade podem ser ilustradas com a viscosidade da água, que é cerca de 1 cps a 20°C.

$$1 \text{ cps} = 0,01 \text{ poise} = 0,001 \text{ Pa.s} = 1 \text{ mPa.s}$$

Unidades mPa.s do sistema SI de viscosidade são utilizadas para reportar os valores de viscosidades em livros como o *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2).

- E.** Enquanto os líquidos “grossos” são mais viscosos que os “finos”, não há uma relação direta entre a consistência percebida e viscosidade. Os valores de viscosidade de algumas substâncias comuns são dados na Tabela 19.1; esses fornecem alguma percepção para valores centipoise (ou mPa.s) relativos.

Tabela 19.1 Viscosidade absoluta de alguns líquidos newtonianos a 20°C

Líquido	Viscosidade (cps)
Óleo de rícino	1.000
Clorofórmio	0,563
Álcool etílico	1,19
Glicerina 93%	400
Óleo de oliva	100
Água	1,0019

Reimpressa com a permissão de Sinko P.J. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. Copyright Lippincott, Williams & Wilkins Co., Baltimore.

F. Agentes indutores de viscosidade (ou apenas agentes de viscosidade) são moléculas que interagem com as moléculas da água para formar um sistema estruturado, que interrompe o movimento de moléculas. Eles são colóides hidrofílicos classificados como macromoléculas solúveis ou colóides de associação particulados (3).

1. As macromoléculas solúveis são polímeros lineares ou ramificados que se dissolvem na água. As preparações resultantes são classificadas como dispersões coloidais, uma vez que as moléculas individuais estão na faixa coloidal de tamanho de partículas, entre 50 a 100 Å. As macromoléculas são ainda classificadas em um dos três grupos: polímeros naturais, derivados semissintéticos da celulose e polímeros sintéticos.
2. Os colóides de associação particulados são insolúveis em água que se hidratam fortemente. Eles incluem silicatos inorgânicos, dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina.
3. Na forma líquida, as dispersões coloidais são muitas vezes referidas como *sóis*; quando esses sistemas são semissólidos ou sólidos são chamados de géis.

G. Fluxo newtoniano e não newtoniano (1)

1. Líquidos puros e soluções diluídas (como aqueles da Tabela 19.1) apresentam **Fluxo newtoniano**, o que significa que a viscosidade, η , é caracterizada por um único valor. A relação entre tensão de cisalhamento (F'/A) e velocidade de cisalhamento (dv/dr) é linear: um gráfico da tensão de cisalhamento *versus* velocidade de cisalhamento fornece uma linha reta; a inclinação da linha, η , é constante e a linha passa pela origem (Figura 19.1A).
2. Muitos sistemas farmacêuticos exibem fluxo não newtoniano. A viscosidade desses sistemas não é constante; do contrário, depende da tensão de cisalhamento ou força aplicada. Dispersões líquidas e sólidas heterogêneas, como suspensões, emulsões, dispersões coloidais, pomadas e cremes, são sistemas não newtonianos. Esses são classificados em três grupos diferentes, baseados em suas características de fluxo: plástico, pseudoplástico e dilatante. É útil ao farmacêutico que manipula medicamentos conhecer esses sistemas. Uma breve descrição é apresentada a seguir. Para maiores detalhes consulte um livro de física farmacêutica (1) ou o capítulo sobre a reologia em *Remington's The Science and Practice of Pharmacy* (4).
 - a. **Sistemas pseudoplásticos** são chamados assim porque sua viscosidade diminui com o aumento da tensão de cisalhamento. Nesse caso, um gráfico de tensão de cisalhamento *versus* velocidade de cisalhamento começa na origem e parece um líquido newtoniano, mas a inclinação começa a diminuir gerando uma linha curva (Figura 19.1B). Sistemas farmacêuticos que apresentam comportamento pseudoplástico incluem as dispersões coloidais de gomas naturais, como as gomas arábica e adragante, e os polímeros sintéticos e semissintéticos hidrófilos, como a metilcelulose e a carboximetilcelulose.
 - b. **Sistemas plásticos** exibem um comportamento newtoniano, porém somente após uma determinada tensão de cisalhamento, denominada *ponto de fluidez*, ser alcançada. Nesse caso o traçado obtido no gráfico de tensão de cisalhamento *versus* velocidade de cisalhamento não passa pela origem. Em outras palavras, um sistema plástico exibe viscosidade infinita (inclinação da reta $\eta = \infty$) e não flui até que o ponto de fluidez seja alcançado; uma vez que o fluxo é estabelecido, o sistema comporta-se como um sistema newtoniano (Figura 19.1C). Um fluxo plástico é desejável nas dispersões em que a força de gravidade exercida sobre as partículas de tamanho reduzido não é suficiente para superar o ponto de fluidez; ou seja, partículas em suspensão não sedimentam e emulsões não cremam, mas o sistema flui sob ação de uma grande força provocada pela agitação, envase, atrito ou injeção. O comportamento plástico é produzido por sistemas estruturados de partículas floculadas em suspensões ou emulsões concentradas.
 - c. **Tixotropia** é uma propriedade apresentada por muitos sistemas plásticos e pseudoplásticos, na qual a consistência perdida por meio de uma força de cisalhamento aplicada (p. ex. agitação) leva uma quantidade de tempo finita para recuperação (Figura 19.1D). É uma propriedade de-

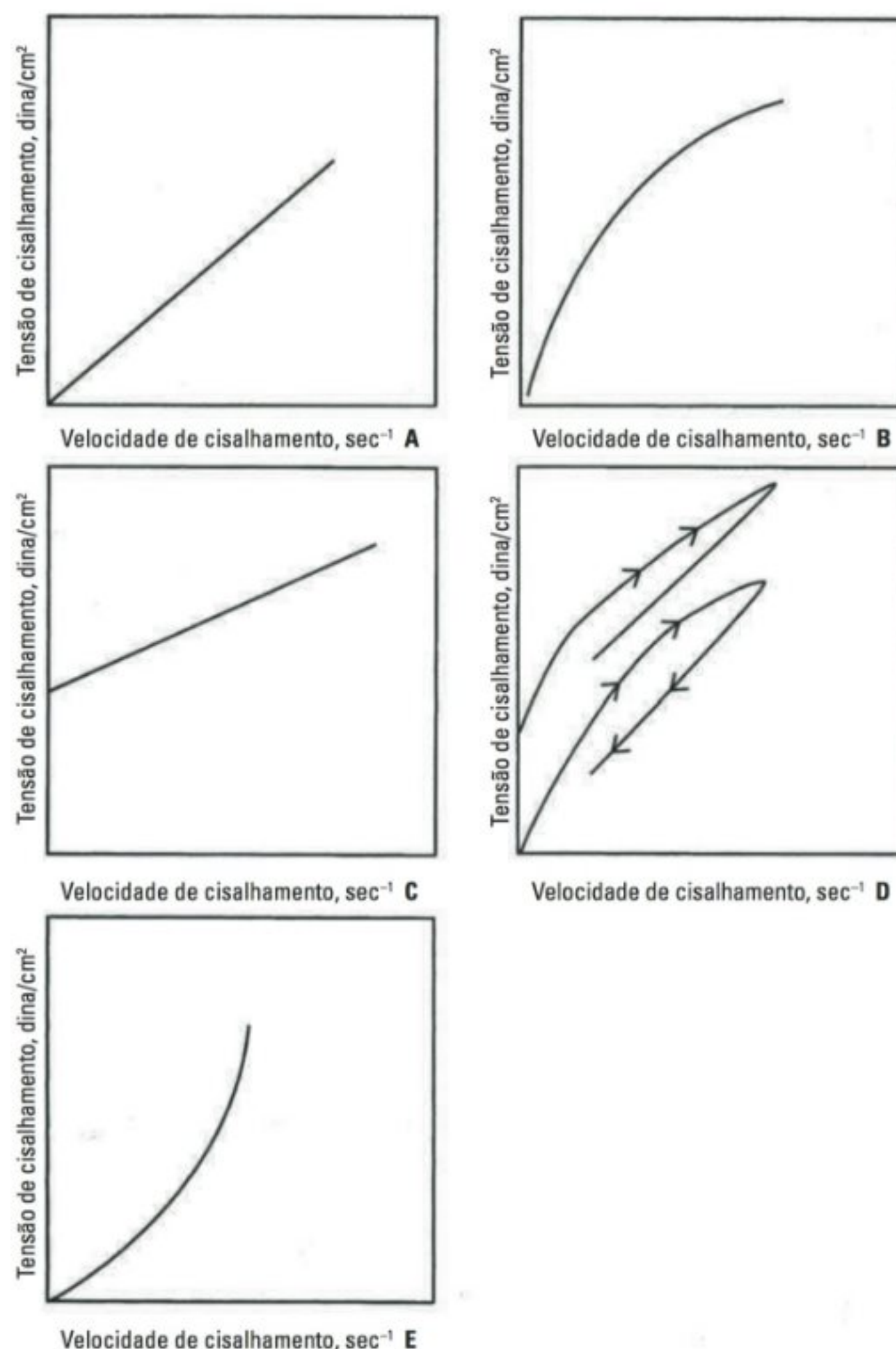


Figura 19.1 **A:** curva de fluxo para um sistema newtoniano. **B:** curva de fluxo de um sistema pseudoplástico. **C:** curva de fluxo de um sistema plástico. **D:** curva de fluxo de um sistema mostrando tixotropia. **E:** curva de fluxo de um sistema dilatante.

sejável para dispersões farmacêuticas líquidas: a dispersão torna-se fluida quando o produto é agitado; o produto permanece fluido por um período de tempo suficiente para que uma dose seja retirada ou para que o produto tópico seja aplicado; o sistema retoma a sua consistência inicial rapidamente sob repouso para que as partículas suspensas não sedimentem. O *ketchup* é um exemplo não farmacêutico de um sistema tixotrópico. O magma de bentonita, que consiste em partículas de argila coloidal floculada, bem como vários líquidos estruturados comercializados como veículos para suspensões, são exemplos de sistemas farmacêuticos tixotrópicos.

- d. Sistemas dilatantes** comportam-se de maneira oposta aos pseudoplásticos. Eles são chamados assim porque sua viscosidade aumenta com a tensão de cisalhamento (Figura 19.1E). Suspensões que têm altas concentrações de partículas defloculadas podem exibir comportamento dilatante. Um exemplo comum disso é uma suspensão de amido em água. Esse sistema flui quando é deixado em repouso, porém endurece quando uma força é aplicada. Sistemas dilatantes podem causar problemas quando equipamentos de mistura de alta velocidade são empregados na preparação de medicamentos; esses materiais podem solidificar sob condições de alto cisalhamento e danificar o equipamento. A dilatância também deve ser evitada em suspensões injetáveis, pois a alta tensão de cisalhamento provocada pela passagem forçada do líquido pela agulha pode trancar do êmbolo da seringa, o que causaria uma experiência desagradável para o paciente.

II. O PAPEL DA VISCOSIDADE NA FORMULAÇÃO

- A. O aumento da viscosidade pode oferecer vantagens e desvantagens no que diz respeito à formulação de preparações líquidas e semissólidas. Compreender o significado de viscosidade e os vários tipos de comportamento reológico é útil para o farmacêutico na seleção de ingredientes de formulação apropriados.
- B. Para as preparações tópicas, a adequação da viscosidade é essencial para obter uma preparação com consistência e suavidade desejáveis de modo que ela seja fácil de aplicar, permaneça em contato com a área afetada e proporcione sensação agradável ao paciente.
- C. A palatabilidade de preparações líquidas orais é frequentemente melhorada pelo desenvolvimento de formulações com viscosidade adequada. Essa viscosidade produz aquilo que é, algumas vezes, referido como sensação. Veículos viscosos também podem melhorar o sabor de preparações líquidas por meio da redução do contato dos fármacos com as papilas gustativas da língua.
- D. A elevada viscosidade é desvantajosa para a dissolução de fármacos no preparo de soluções, visto que a difusão, e, portanto, a velocidade de dissolução, diminui à medida que a viscosidade aumenta. Essa é a razão pela qual os manipuladores não dissolvem fármacos diretamente em veículos viscosos, mas primeiro dissolvem em uma pequena quantidade de água ou em outro veículo de baixa viscosidade e então combinam a solução com o veículo viscoso desejado.
- E. Se o único objetivo da formulação for o aumento da viscosidade de líquidos, um líquido de viscosidade elevada, como a glicerina ou uma solução aquosa concentrada de uma micromolécula solúvel, como a sacarose ou o sorbitol, podem ser usados.
- F. Se a obtenção de um sistema estruturado é necessária para retardar a velocidade de sedimentação das partículas de uma suspensão ou a cremagem das gotículas de uma emulsão em sistemas dispersos, a seleção e adição de agentes indutores viscosidade que fornecem fluxo pseudoplástico, plástico ou tixotrópico são requeridas.

III. AGENTES SUSPENSORES E/OU INDUTORES DE VISCOSIDADE LISTADOS NA USP 30/NF 25

- A. A Tabela 19.2 lista os materiais utilizados como agentes suspensores e/ou indutores de viscosidade na USP 30/NF 25 (5). Esta não é uma lista de todos os compostos usados para esse fim; assim, alguns compostos, embora não tenham sido incluídos, são utilizados com essa finalidade em produtos manufaturados e preparações manipuladas.

Tabela 19.2 Excipientes USP e NF classificados como agentes suspensores ou indutores de viscosidade

Ácido alâmico	Celulose microcristalina
Ácido algínico	Coloidal ativada
Ágar	Copolímero de carbômero
Amido de batata	Dextrina
Amido de milho	Dióxido de silicone
Amido de trigo	Dióxido de silicone coloidal
Amido detapioca	Gelatina
Álcool polivinílico	Goma adragante
Alginato de propilenoglicol	Goma arábica
Alginato de sódio	Goma gelana
Antapulgita	Goma guar
Antapulgita ativada	Goma xantana
Bentonita	Hidroxietilcelulose
Bentonita	Hidroxipropilcelulose
Carbômero 1342	Hipromelose (hidroxipropilmetilcelulose)
Carbômero 910	Homopolímero de carbômero
Carbômero 934	Interpolímero de carbômero
Carbômero 934P	Magma de bentonita
Carbômero 940	Metilcelulose
Carbômero 941	Monoestearato de alumínio
Carboximetilcelulose de cálcio	Óxido de polietileno
Carboximetilcelulose de sódio	Pectina
Carboximetilcelulose de sódio 12	Povidona
Carragenina	Purificada maltodextrina
Celulose	Silicato de alumínio e magnésio

Fonte: The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Front matter – NF: excipientes. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.

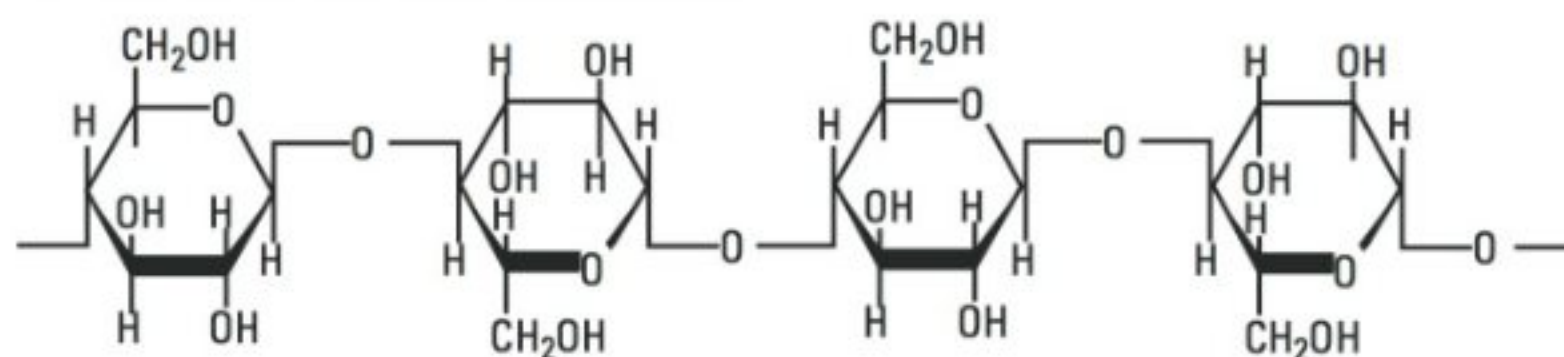
- B. Os compostos mais usados como agentes suspensores ou indutores de viscosidade na manipulação extemporânea são descritos na próxima seção. Este texto utiliza a convenção usual de usar letras maiúsculas para a primeira letra de palavras que designam artigos oficiais da USP/NF (p. ex., Álcool, Água Purificada) e letras minúsculas para a primeira letra de palavras que designam substâncias químicas (p. ex., etanol e água). Para cada agente, o texto fornece informações necessárias para a seleção e utilização: uma descrição de cada composto, incluindo o pH da sua dispersão, a sua solubilidade, incompatibilidades, sugestões para preparação e conservação das dispersões, usos possíveis do composto e algumas vantagens e desvantagens da sua utilização.

IV. AGENTES INDUTORES DE VISCOSIDADE

As descrições e solubilidades aqui apresentadas fornecem um conjunto de informações obtidos a partir do *Remington's Science and Practice of Pharmacy* (6), do *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2), do *Merck Index* (7), das monografias oficiais da USP 30/NF 25 (8,9), da seção *Chemistry and Compendial Requirements* da USP DI Vol. III (10) e de outras referências, conforme citado no texto. Informações adicionais de cada agente, incluindo referências a artigos de pesquisa originais de periódicos científicos, podem ser encontradas no *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2).

A. Derivados semissintéticos da celulose

A celulose é um polímero de β -D-glucose, com grupos $-\text{CH}_2\text{OH}$ alternados acima e abaixo do plano da molécula, produzindo, assim, cadeias longas não ramificadas. A ausência de cadeias laterais permite que as moléculas de celulose mantenham-se agrupadas e formem estruturas rígidas. A celulose é o principal material estrutural das plantas. Ela pode ser modificada para produzir muitos derivados semissintéticos.



Estrutura química geral da celulose.

1. Metilcelulose USP

a. Descrição

- (1) A metilcelulose é um polímero formado pela metilação da celulose com formação de ligações metil éter. Em outras palavras, alguns dos hidrogênios dos grupos $-\text{OH}$ são substituídos por grupos metilas ($-\text{CH}_3$). O grau de metilação é regulado para produzir polímeros com um número controlado de sítios de ligação de hidrogênio. Isso, junto com o comprimento da cadeia do polímero, determina o grau em que o polímero aumenta a viscosidade de suas soluções aquosas ou géis. Essas soluções e géis exibem características de fluxo pseudoplástico.
- (2) A metilcelulose se apresenta na forma de um pó fibroso ou grânulos de cor branca. O pH de uma dispersão a 1% encontra-se na faixa de 5,5 a 8,0.
- (3) A metilcelulose está disponível em diversos graus de viscosidade: os mais comuns são 15, 25, 100, 400, 1.500, 4.000 cps. Os valores referem-se à viscosidade de uma solução a 2% na temperatura de 20°C.

b. Solubilidade: a metilcelulose é insolúvel ou praticamente insolúvel em acetona, alcoóis, glicóis, água quente e soluções saturadas de sal, mas é solúvel em ácido acético glacial. Em água, intumescce e produz uma solução coloidal viscosa, clara a opalescente, que é neutra ao papel indicador.

c. Incompatibilidades

- (1) A metilcelulose é estável em bases e ácidos diluídos, mas coagula na presença de concentrações elevadas de sais de ácidos minerais, de concentrações moderadas a elevadas de sais de ácidos polibásicos, e na presença de fenóis e taninos. Foi relatado que isso é evitado por meio da adição de álcool ou diacetato de etilenoglicol (6).
- (2) É também incompatível com o cloridrato de aminacrina, clorocresol, cloreto de mercúrio, nitrato de prata, cloreto de cetilpiridina (mas não com cloreto de benzalcônio), ácido *p*-hidroxibenzoico, ácido *p*-aminobenzoico e os parabenos (2). Também foi relatado que o álcool benzílico é incompatível com a metilcelulose.

d. Preparação de dispersões

Embora os sítios de ligação de hidrogênio tornem possível a formação de géis de metilcelulose claros e viscosos, eles também são responsáveis pela dificuldade com que suas soluções

são preparadas. Se você adicionar água a temperatura ambiente ao pó de metilcelulose, o resultado seria a formação de um aglomerado desordenado. Isso ocorre porque a água forma ligações de hidrogênio rapidamente com a metilcelulose na parte externa do pó, resultando na formação de uma camada muito viscosa que impede a penetração da mesma. A hidratação do pó e a formação de gel ocorreriam, porém demoraria um longo algum tempo. A seguir se encontram descritos três métodos para dispersão bem sucedida da metilcelulose em água:

- (1) Aqueça até a ebulição uma parte (cerca de um terço) da água total necessária para a dispersão. Adicione a metilcelulose e agite para molhar completamente o pó. Acrescente o restante da água fria ou pedaços de gelo e agite. Este método é útil quando você precisa fazer uma solução relativamente clara com rapidez.
 - (2) Aqueça a quantidade total de água necessária para a dispersão até ebulição. Disperse a metilcelulose na água. Coloque a dispersão turva em uma geladeira e agite gentilmente até obter uma solução viscosa clara. Esse procedimento não é útil quando você precisa da dispersão imediatamente, pois é necessário um tempo mínimo de quatro horas para converter a dispersão turva e não viscosa em um gel claro e viscoso.
 - (3) Coloque o pó de metilcelulose em um gral de vidro e umedeça-o com uma quantidade mínima de etanol ou glicerina; então, com trituração, acrescente água fria gradualmente até obter o volume final desejado. Esse método é útil quando a água fervente não está disponível no momento; entretanto, os géis resultantes podem não ser transparentes. Além disso, existem alguns casos em que você quer evitar o uso do álcool ou da glicerina em uma formulação. Esse método é particularmente útil quando a formulação contém um álcool ou glicol em sua composição e quando o produto final é uma suspensão ou emulsão em que a transparência não é essencial.
- e. Conservação das dispersões aquosas
- (1) Embora as soluções puras ou os géis de metilcelulose não suportem o crescimento de bactérias ou fungos com a mesma facilidade que as preparações de polímeros naturais (como a goma arábica e adragante), o uso de conservantes é recomendado, pois tais preparações são passíveis de contaminação microbiológica.
 - (2) Visto que o pH das soluções de metilcelulose encontra-se entre 5,5–8,0, os conservantes, como o ácido benzoico/benzoato de sódio e ácido sórbico/sorbato de potássio, não são eficazes, a menos que o pH da solução seja ajustado para um valor igual ou inferior a 5,0.
 - (3) Como afirmado anteriormente, a metilcelulose é incompatível com parabenos, álcool benzílico e cloreto de cetilpiridina. Para soluções de metilcelulose com pH superior a 5,0, as possibilidades de conservantes são álcool, propilenoglicol e cloreto de benzalcônio ou cloreto de benzetônio.
- f. Usos
- (1) A metilcelulose é bastante utilizada pela indústria farmacêutica, tanto em produtos orais quanto tópicos. Ela é usada em formas farmacêuticas sólidas e emulsões, suspensões e soluções.
 - (2) Esses polímeros também são empregados como laxantes, como auxiliares em dietas e em produtos de lágrimas artificiais. Esses produtos manufaturados são algumas vezes utilizados como veículos ou excipientes na manipulação. Por exemplo, as lágrimas artificiais são veículos úteis na manipulação de soluções oftálmicas estéreis (11). O uso da metilcelulose a granel como laxante no pó Citrucel® é ilustrado no Exemplo de Prescrição 28.5, no Capítulo 28, Suspensões.
 - (3) Na manipulação, a metilcelulose é útil na fabricação de veículos livres de açúcar para uso na formulação de soluções orais e suspensões. Também pode ser usada como agente indutor de viscosidade em soluções ou géis quando a obtenção de um filme é aceitável.
 - (4) Uma dispersão de metilcelulose 1.500 cps a 1% em Água Purificada ou Água para Irrigação é um veículo líquido útil para muitos propósitos. Embora existam fórmulas publicadas como esta que são conservadas com 0,2% de benzoato de sódio, o pH das soluções de metilcelulose não é favorável à conservação com este conservante.
 - (5) Uma dispersão de metilcelulose 1.500 cps a 5% em Água Purificada ou para Água para Irrigação fornece um gel semissólido macio que pode ser usado em preparações tópicas e vaginais.
- g. Vantagens da metilcelulose
- (1) Produz géis esteticamente agradáveis, claros, incolores e inodoros.
 - (2) Os géis apresentam um pH neutro e são estáveis em uma ampla faixa de pH, de aproximadamente 3 a 12.
 - (3) Não apresenta grupamentos ionizáveis sendo, portanto, compatível com muitos componentes e fármacos das formulações; não reage com compostos que apresentam átomos de

nitrogênio quaternário (como o cloreto de benzalcônio), nem com ácidos fracos ou sais de bases fracas.

- (4) É pouco afetada por concentrações moderadas de íons monovalentes.
- (5) Apesar de não ser solúvel em álcool ou na maioria dos outros solventes orgânicos, suas soluções toleram a presença de concentrações relativamente elevadas de álcool.
- (6) Não é um açúcar, portanto, é útil na preparação de veículos livres de açúcar.
- (7) É eficaz como agente indutor de viscosidade em baixas concentrações, e, consequentemente, os veículos preparados com metilcelulose não são hipertônicos. Se necessário, as soluções podem ser tornadas isotônicas pela adição de solutos adequados.
- (8) Soluções ou géis de metilcelulose são menos suscetíveis ao crescimento de bactérias e fungos do que as dispersões de polímeros naturais.

h. Desvantagens

- (1) O emprego de flavorizantes e edulcorantes é requerido para adequar o sabor das soluções utilizadas como veículo para as preparações líquidas orais.
- (2) Pelo fato de a metilcelulose depender de ligações de hidrogênio para se solubilizar em água, fármacos ou outras substâncias químicas que se associam fortemente à água podem desidratá-la causando a sua precipitação da solução. Problemas de compatibilidade ocorrem na presença de concentrações elevadas de íons monovalentes e moderadas de íons polivalentes (Ver o Exemplo de Prescrição 27.2, no Capítulo 27, Soluções). Ela também é desidratada por substâncias fenólicas, incluindo o fenol e resorcinol. (Ver o Exemplo de Prescrição 28.3 no Capítulo 28, Suspensões)
- (3) A metilcelulose não é solúvel em álcool ou na maioria dos outros solventes orgânicos, embora as soluções aquosas tolerem concentrações relativamente elevadas de álcool.
- (4) As soluções permitem o crescimento de fungos e bactérias, principalmente quando nutrientes como fármacos orgânicos, edulcorantes e flavorizantes são adicionados.
- (5) As soluções são um pouco difíceis de serem preparadas.

2. Carboximetilcelulose Sódica USP (CMC Sódica)

a. Descrição

- (1) A CMC sódica é estruturalmente similar à metilcelulose, exceto pelo fato de que os grupos metílicos que são substituídos por unidades de $-\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$. Embora suas propriedades sejam semelhantes às da metilcelulose, existem algumas diferenças devido, principalmente, aos centros iônicos das moléculas de CMC sódica.
- (2) Ela se apresenta na forma de pó ou grânulos de cor branca à creme. O pó é higroscópico e, em condições de alta umidade, pode absorver grandes quantidades de água. Apresenta pK_a de 4,3 e uma solução aquosa 1% (m/v) tem um pH de aproximadamente 7,5.
- (3) A CMC está disponível em três graus de viscosidade: baixa, média e alta, que, algumas vezes, são designadas como LF (solução aquosa 1% = 25–50 cps), MF (solução aquosa 1% = 400–800 cps) e HF (solução aquosa 1% = 1.500–3.000 cps).
- (4) A Tabela 19.3 fornece concentrações percentuais para obter soluções aquosas com 800 cps a partir de vários agentes indutores de viscosidade. Observe que uma solução de metilcelulose 1.500 cps a 1,7% fornece aproximadamente a mesma viscosidade que uma solução de CMC Sódica de média viscosidade a 1,9%. Com base nessa informação, pode-se concluir que a metilcelulose 1.500 cps é similar à CMC sódica de média viscosidade quanto à capacidade de aumentar a viscosidade. A Tabela 19.3 apresenta informações úteis para quando for necessário substituir um agente indutor de viscosidade por outro na formulação.

Tabela 19.3 Viscosidades comparativas de vários agentes suspensores

Agente suspensor	Concentração para 800 cps (%)
Acácia	35 (para 600 cps)
Goma adragante	2,8
Metilcelulose 100 cps	3,5
Metilcelulose 400 cps	2,4
Metilcelulose 1.500 cps	1,7
Carboximetilcelulose sódica baixa	4,1
Carboximetilcelulose sódica média	1,9
Carboximetilcelulose sódica alta	0,7
Bentonita	6,3
Veegum	6,0

- b. Solubilidade: a CMC sódica é insolúvel ou praticamente insolúvel em acetona, álcool, glicóis e na maioria de outros solventes orgânicos. Sua solubilidade em água varia de acordo com o grau de substituição do polímero. Ela se dispersa tanto em água quente como em fria e forma soluções coloidais claras.
 - c. Incompatibilidades
 - (1) Visto que as moléculas da CMC sódica interagem com a água por meio de ambas ligações de hidrogênio e interações íon-dipolo, elas são menos suscetíveis à desidratação do que a metilcelulose, mas estão sujeitas às incompatibilidades normais de seu grupo ionizável fraco.
 - (2) Visto que CMC sódica é um sal de ácido carboxílico fraco, é mais sensível ao pH do que a metilcelulose. Embora ela tolere uma ampla faixa de pH (2–10), suas soluções são mais estáveis na faixa de pH entre 5 e 10 e a máxima viscosidade é alcançada em pH de 7 a 9 (2).
 - (3) As suas soluções toleram uma concentração relativamente elevada de álcool ou glicóis.
 - (4) A CMC sódica, como uma molécula aniônica grande, apresenta potencial para incompatibilidades com compostos de nitrogênio quaternário, como os cloretos de benzetônio e de benzalcônio, e com ácidos e sais de algumas bases fracas.
 - (5) É também incompatível com sais de ferro solúveis e alguns outros metais, como o alumínio, mercúrio e zinco (2).
 - d. Preparação das dispersões
 - (1) A descrição do *Remington* afirmando que a CMC sódica é facilmente dispersível em água, formando soluções coloidais claras é exagerada: quando a água é adicionada ao pó ou aos grânulos, o resultado é a formação de aglomerados de pó parcialmente hidratados; felizmente, o pó é hidratado completamente e as moléculas se dispersam formando uma solução clara em 1 a 2 horas.
 - (2) Embora a preparação dos géis de CMC sódica seja mais fácil do que a das soluções de metilcelulose, aglomerados de CMC sódica se formam quando água fria ou quente é adicionada. Como mencionado anteriormente, essas soluções levam de 1 a 2 horas para ficarem claras e não dependem da temperatura da água adicionada.
 - (3) A pasta de Carboximetilcelulose Sódica USP é uma preparação semissólida viscosa com concentração de 16,5% de CMC sódica em água (8)
 - (4) Os géis de CMC sódica podem ser preparados a partir de sois pela adição de quantidades controladas de cátions polivalentes, como o alumínio. Se o eletrólito for adicionado em excesso ou muito rapidamente, a precipitação do polímero ocorrerá (12).
 - e. Conservação das dispersões aquosas
 - (1) Recomenda-se o uso de conservantes nas soluções de CMC sódica caso sejam armazenadas por um período de tempo prolongado (2).
 - (2) A seleção de um conservante para sois de CMC sódica gera um impasse. O pH de suas soluções é elevado demais para uma utilização eficaz de ácidos orgânicos e a CMC sódica é incompatível com conservantes de amônio quaternário. O metilparabeno por si só não conserva de maneira adequada essas soluções, mas a combinação com propilparabeno em propilenoglicol, que é descrita no Capítulo 16, pode ser usada. O uso de álcool e/ou propilenoglicol é possível dependendo das circunstâncias.
 - f. Usos: seus usos são semelhantes àqueles da metilcelulose.
 - g. Vantagens da carboximetilcelulose sódica
 - (1) Devido aos centros iônicos da molécula, a CMC sódica interage com a água por meio de interações íon-dipolo e, portanto, tem um potencial de desidratação menor que a metilcelulose, que depende somente de ligações de hidrogênio com a água. Assim, os géis de CMC sódica são menos afetados por concentrações elevadas de eletrólitos. O Exemplo de Prescrição 27.2, no Capítulo 27, Soluções, ilustra tal efeito. Como mencionado, quantidades controladas de cátions polivalentes causam a gelificação de soluções de CMC.
 - (2) Apesar de não ser solúvel em álcool ou na maioria dos outros solventes orgânicos, suas soluções toleram altas concentrações de álcool.
 - (3) É mais estável que a metilcelulose na presença de compostos fenólicos. Isso é ilustrado no Exemplo de Prescrição 28.3, no Capítulo 28, Suspensões.
 - h. Desvantagens
 - (1) Por causa de seus centros iônicos, os quais são sais de ácidos carboxílicos fracos, possuem potencial para as interações e incompatibilidades características desses grupos.
 - (2) Seus géis têm um pH de cerca de 7,5; portanto, conservantes como o ácido benzoico/benzoato de sódio e ácido sórbico/sorbato de potássio, que exigem um pH menor que 5 para a manutenção da atividade, não são efetivos em soluções de CMC sódica.
3. Hipromelose (ou Hidroxipropilmetilcelulose) USP
 - a. Descrição

- (1) A hipromelose é um éter propilenoglicol de metilcelulose. É um produto oficial da USP (8) com diferentes graus de substituição que conferem diversos níveis de indução de viscosidade.
 - (2) A hipromelose é um pó granular ou fibroso de cor branca ou ligeiramente esbranquiçada. É inodora e insípida.
 - (3) As suas soluções apresentam um pH similar ao da metilcelulose, com uma solução a 1% apresentando pH na faixa de 5,5 a 8,0.
 - b. Solubilidade: intumescce na água produzindo uma solução coloidal viscosa clara ou opalescente. Quando aquecida, converte-se de um sol para um gel. Isso pode ser revertido com a refrigeração. É praticamente insolúvel em álcool, mas é solúvel em misturas de álcool e água ou água e álcool isopropílico, desde que o teor de álcool não ultrapasse 50%.
 - c. Incompatibilidades
 - (1) Como a metilcelulose, a hipromelose não possui grupos iônicos, portanto, não apresenta incompatibilidades associadas a tais grupos.
 - (2) Suas soluções são mais estáveis em pH entre 3 a 11 (2).
 - d. Preparação das dispersões líquidas

Soluções de Hipromelose são preparadas de forma similar às de metilcelulose.

 - (1) Um dos métodos consiste em adicionar o pó de hipromelose na água quente (80–90°C) sob agitação para assegurar o seu completo umedecimento; água fria ou pedaços de gelo são adicionados em seguida para formar um gel claro (2,13).
 - (2) Um método alternativo pode ser utilizado quando a formulação contém álcool ou glicol como ingrediente. Nesse caso, a hipromelose é adicionada ao solvente orgânico na proporção de 5 a 8 partes de solvente para 1 parte de pó. Uma quantidade suficiente de água fria é adicionada na preparação para obter o volume desejado.
 - (3) Um veículo feito à base de gel de hipromelose é chamado Liqua-Gel. Além da água purificada e do polímero, o Liqua-Gel contém propilenoglicol, glicerina, conservantes e agentes de ajuste de pH e tamponantes. Ele é descrito no Capítulo 22, Veículos para preparações líquidas.
 - e. Conservação das dispersões aquosas
 - (1) Tal como acontece com a metilcelulose, o pH da solução de hipromelose encontra-se entre 5,5–8,0, de modo que os ácidos orgânicos, como o ácido benzoico/benzoato de sódio, não seriam eficazes a menos que o pH da solução seja ajustado para valores igual ou menores que 5,0. O ácido sórbico/sorbato de potássio também seria ineficaz, a menos que o pH seja igual ou menor que 6,0.
 - (2) Soluções oftálmicas de hipromelose são conservadas com cloreto de benzalcônio, sendo este uma boa escolha como conservante. O álcool e propilenoglicol são também conservantes possíveis, dependendo da forma farmacêutica e da via de administração.
 - (3) As seguintes incompatibilidades foram documentadas somente para a metilcelulose, mas como a hipromelose tem estrutura semelhante à da metilcelulose, conservantes como parabenos, álcool benzílico e cloreto de cetilpiridina devem ser evitados.
- #### 4. Hidroxipropilcelulose NF
- a. Descrição
 - (1) A hidroxipropilcelulose, também conhecida com Klucel, é um éter poli(hidroxipropil) de celulose, parcialmente substituído. Esse polímero é descrito no *National Formulary* o qual afirma que ela não contém mais de 80,5% de grupos hidroxipropílicos; ela pode conter não mais do que 0,6% de sílica ou outros agentes antiaglutinantes (9).
 - (2) É um pó branco, inodoro e insípido.
 - (3) As suas soluções têm pH similar ao da metilcelulose, com uma solução a 1% apresentando pH na faixa de 5,0 a 8,5.
 - b. Solubilidade: é muito solúvel em água abaixo de 38°C, mas é insolúvel em água quente e precipita como flocos entre 40 e 45°C; é solúvel em vários solventes polares como alcoóis de cadeias curtas (etanol, álcool isopropílico, etc.) e glicóis, tais como o propilenoglicol, porém é insolúvel em glicerina. Também é insolúvel em hidrocarbonetos alifáticos tais como óleos e hidrocarbonetos aromáticos. Para uma descrição detalhada das características de solubilidade desse interessante composto, consulte o *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2).
 - c. Incompatibilidades
 - (1) Como a metilcelulose, a hidroxipropilcelulose não tem grupos iônicos, portanto, não possui as incompatibilidades associadas a esses grupos.
 - (2) É incompatível com o metilparabeno e propilparabeno (2).
 - (3) Soluções de hidroxipropilcelulose são estáveis em pH de 6–8; em pH baixo, a hidroxipropilcelulose está sujeita à hidrólise ácida e em pH elevado pode sofrer degradação oxidativa (2).

- (4) Como acontece com a metilcelulose, a hidroxipropilcelulose pode ser desidratada por concentrações moderadas a elevadas de eletrólitos. Para consulta de uma tabela completa de compatibilidades com sais inorgânicos em concentrações variadas, ver a monografia hidroxipropilcelulose no *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2).
- d. Preparação das dispersões líquidas

A preparação de dispersões coloidais de hidroxipropilcelulose requer alguma paciência.

 - (1) O pó é espalhado em porções, em Água Purificada ou em uma solução hidroalcoólica; a água ou a mistura de água e álcool é necessária para a formação de gel, pois em etanol puro não ocorre a gelificação (14).
 - (2) Permita que cada porção fique completamente molhada sem agitação (não agite a preparação até que **todo** o pó esteja molhado).
 - (3) A preparação é então agitada e deve ser mantida em repouso por 24 horas com agitação ocasional. Ela pode ser colocada sob refrigeração.
 - (4) Se necessário, pode-se adicionar Água Purificada para obter o volume final desejado, assim, a mistura é agitada para a obtenção de uma dispersão transparente e uniforme.
- e. Conservação das dispersões aquosas
 - (1) Devido ao seu alto grau de substituição, a hidroxipropilcelulose é relativamente resistente ao crescimento de fungos e bactérias. Quando em solução, o uso de conservantes é recomendado caso o armazenamento seja prolongado (2).
 - (2) O etanol, álcool isopropílico ou propilenoglicol são conservantes aceitáveis dependendo do uso da preparação (p. ex., para uso interno não pode ser usado o álcool isopropílico).
- f. Usos: a substituição dos grupos hidroxipropílicos leva a redução da solubilidade aquosa desse composto, mas promove a sua solubilidade em alcoóis e glicóis. Isso torna esse composto útil como agente indutor de viscosidade para elixires e géis alcoólicos de uso tópico. O Exemplo de Prescrição 30.6, no Capítulo 30, ilustra o uso de hidroxipropilcelulose na preparação de um gel.

B. Polímeros naturais

1. Acácia NF

a. Descrição

- (1) Também conhecida como *goma arábica*, a acácia é uma goma natural colhida do caule e de ramos de várias espécies da árvore *acácia*. Sendo um produto natural, trata-se de uma mistura de componentes como cujos principais constituintes são os sais de cálcio, magnésio e potássio do ácido arábico, um polissacarídeo. O pH de uma solução 5% (m/v) é de 4,5–5,0.
- (2) A acácia está disponível em flocos, gotas esferoidais, grânulos ou pó. Apresenta coloração marfim ou branco-amarelada, tem um sabor insosso e é inodora.

- b. Solubilidade: a acácia forma uma dispersão coloidal de cor bege claro em duas vezes o seu peso em água. É solúvel em glicerina (1 g/20 mL), propilenoglicol (1 g/20 mL) e água (1 g/2,7 mL). É praticamente insolúvel em álcool.

c. Incompatibilidades

- (1) A acácia é semelhante à CMC sódica na medida em que interage com a água com ambas ligações de hidrogênio e interações de íon-dipolo. Isso a torna menos suscetível à desidratação que a metilcelulose, mas, como a CMC sódica, está sujeita a incompatibilidades normais de seus grupos eletrolíticos fracos.
- (2) O pó de acácia contém peroxidase, que atua como um agente oxidante em fármacos e outros componentes suscetíveis à oxidação. Exemplos de fármacos lábeis incluem os fenólicos, catequinas, taninos e alcalóides, como atropina, morfina, cocaína, fisostigmina e compostos relacionados. A peroxidase pode ser destruída pelo aquecimento de soluções de acácia a 100°C por alguns minutos (6).
- (3) É precipitada da solução por metais pesados e bórax. A precipitação pode ser evitada pela adição de glicerina.
- (4) É incompatível com cátions grandes como compostos de amônio quartenário.
- (5) Ela contém os íons polivalentes cálcio e magnésio, possuindo incompatibilidades associadas a esses íons.
- (6) Listas mais completas sobre incompatibilidades podem ser encontradas em edições anteriores do *Remington's Pharmaceutical Sciences* e *Martindale: The Extra Pharmacopeia* (agora *Martindale: The Complete Drug Reference*).

d. Preparação de dispersões líquidas

- (1) Embora a acácia seja solúvel em duas vezes o seu peso em água, de modo semelhante à metilcelulose e à CMC sódica, as partículas desse composto tendem a se aglomerar quando misturadas diretamente em água. Esta aglomeração pode ser prevenida pelo umedecimento prévio do pó de acácia com glicerina ou pela diluição com outras substâncias

sólidas presentes na formulação. Este último método é usado na preparação de Xaropes de Acácia NF (9), que é descrito no Capítulo 22, Veículos para preparações líquidas.

- (2) A mucilagem de acácia descrita pelo NF é uma solução a 35% m/v desse polímero em água, contendo 0,2% de ácido benzoico como agente conservante.

e. Conservação das dispersões aquosas

- (1) Por ser a acácia um produto natural, sua matéria-prima pode apresentar contaminação microbiana. A monografia NF para a acácia afirma que ela deve satisfazer os critérios dos testes quanto à ausência de *Salmonella* (9). As devidas precauções devem ser tomadas na aquisição da acácia e na preparação de suas soluções aquosas, incluindo o uso de conservantes, prazos de validade conservativos e, quando possível, a refrigeração.
- (2) Com o pH de suas soluções na faixa de 4,5–5,0, as preparações aquosas de acácia são ideais para uso de ácidos orgânicos como conservantes, como o ácido benzoico/benzoato de sódio e ácido sórbico/sorbato de potássio; álcool e propilenoglicol podem também ser usados.
- (3) Devido às incompatibilidades da acácia com cátions grandes, conservantes com amônio quaternário como os cloretos de benzalcônio e benzetônio, e o cloreto de cetilpiridina não devem ser usados.

f. Usos

- (1) O xarope de acácia era muito empregado como veículo para a preparação de soluções orais e suspensões. Há pouco tempo passou a ser substituído por géis de polímeros semissintéticos, como a metilcelulose e CMC sódica, e por outros veículos especiais industrializados, como o Ora Sweet[®], Ora Plus[®] e Suspendol[®].
- (2) O pó de acácia é o único capaz de formar emulsões estáveis do tipo óleo em água utilizando um equipamento simples de manipulação, como gral e pistilo.

g. Vantagens da acácia

- (1) É estável em uma ampla faixa de pH de 2–10.
- (2) Apesar de não ser solúvel em álcool, suas soluções toleram concentrações de álcool de até 35% (6).
- (3) Suas mucilagens não contêm sacarose, sendo úteis quando um veículo livre de açúcares é necessário. (Acácia contém polissacarídeos.) Porém, observe que o Xarope de Acácia contém uma grande quantidade de sacarose, o que o torna impróprio para o uso quando um veículo isento de açúcar é necessário.

h. Desvantagens

- (1) O emprego de flavorizantes e edulcorantes é necessário para a palatabilidade (o xarope de acácia é edulcorado e flavorizado; as soluções de acácia muitas vezes são misturadas com xaropes flavorizados, como o Xarope NF, ou com xarope de sabor artificial de laranja ou cereja).
- (2) A acácia apresenta vários problemas de incompatibilidade, como acabamos de descrever.
- (3) A não ser que conservadas com um agente antimicrobiano, soluções e emulsões de acácia são meios excelentes para o crescimento de fungos e bactérias. Felizmente, a acácia é compatível com vários conservantes como descrito anteriormente. No geral, a refrigeração também é recomendada para aquelas preparações que contêm água.
- (4) Como os polímeros de celulose semissintéticos, as dispersões de acácia tem um preparo difícil.
- (5) Visto que a acácia não possui uma aparência cristalina e incolor, elas não são esteticamente atraentes como as soluções feitas com polímeros sintéticos e semissintéticos.

2. Adragante NF

a. Descrição

- (1) De maneira semelhante à acácia, a goma adragante também é natural. Ela provém de várias espécies de *Astragalus*.
- (2) A goma adragante contém bassorina, que é uma mistura complexa de ácidos metoxilados que absorvem água para formar um gel. Contém também adragantina, um polissacarídeo do ácido glicurônico e arabinose, que forma uma solução coloidal quando misturada com água. O pH de uma dispersão aquosa a 1% m/v é de 5–6.

- b. Solubilidade:** embora a goma adragante seja praticamente insolúvel em água, álcool e outros solventes orgânicos, ela intumescce em 10 vezes seu peso em água quente ou fria, formando uma dispersão coloidal de cor bege que são sols ou semigéis, dependendo da concentração e condições.

c. Incompatibilidades

- (1) A goma adragante contém espécies aniônicas que têm os mesmo tipos de incompatibilidades que a CMC sódica e a acácia.

- (2) É compatível com concentrações moderadas a relativamente altas de sais (2).
- (3) Possui alguns problemas de compatibilidade relatada com vários conservantes e algumas dessas incompatibilidades são pH dependentes. Por exemplo, o pH 7 reduz a eficácia antimicrobiana do metilparabeno e clorobutanol, mas esse efeito não ocorre em pH igual ou inferior a 5. Como esperado, ela reduz a eficácia de compostos com amônio quartenário como o cloreto de benzalcônio tendo também algum efeito sobre o acetato de fenilmercúrio e fenol (2).
- d. Preparação de dispersas líquidas
 - (1) As dispersões de goma adragante são muito difíceis de serem preparadas. A seguinte descrição da 21ª edição do *Remington* ilustra este aspecto:

Introduzida na água, a goma adragante absorve certa parte desta e intumescce muito formando uma pasta adesiva mole, porém não se dissolve. Se agitada com excesso de água, a pasta forma uma mistura uniforme; entretanto, ao final de 1 ou 2 dias, a maior parte separa-se e deposita-se, deixando uma porção dissolvida no sobrenadante. Uma excelente mucilagem é obtida a partir da goma total. Vários dias são necessários para obter uma mucilagem uniforme com o máximo de viscosidade (6).
 - (2) Quando a formulação apresenta outros ingredientes, a preparação da dispersão líquida de goma adragante é mais fácil.
 - (a) O pó da goma adragante pode ser molhado primeiro com glicerina ou propilenoglicol, usando a trituração em um gral. Uma solução aquosa pode então ser adicionada de modo gradual sob agitação até um gel ou um líquido viscoso e liso ser obtido.
 - (b) Se a formulação contém ingredientes em pó, como sacarose, a goma adragante seca deve ser primeiro misturada com o pó e então os ingredientes líquidos devem ser adicionados com trituração.
 - (3) A mucilagem da goma adragante é descrita na NF XII. Essa preparação é uma solução aquosa que contém ácido benzoico 0,2% m/m e glicerina 18% m/m, além de goma adragante 6% m/m.
- e. Conservação das dispersões aquosas
 - (1) A goma adragante é um produto natural, assim, sua matéria-prima pode estar contaminada por bactérias e relatos de contaminação têm sido publicados (2). A monografia NF referente à goma adragante afirma que ela deve satisfazer os critérios dos testes quanto à ausência de *Salmonella* e *Escherichia coli* (9). As devidas precauções devem ser tomadas na aquisição da goma adragante e na preparação de suas soluções aquosas, incluindo o uso de conservantes, prazos de validade conservativos e, quando possível, a refrigeração.
 - (2) Com o pH normal de suas soluções na faixa de 5–6, as soluções aquosas de goma adragante podem ser conservadas com ácidos orgânicos, como o ácido sórbico/sorbato de potássio. Se o pH for controlado a um valor igual ou menor a 5, o ácido benzoico/benzoato de sódio ou metilparabeno podem ser utilizados (2). O álcool e propilenoglicol também são possíveis conservantes.
 - (3) Visto que a goma adragante é incompatível com cátions grandes, conservantes com amônio quartenário, como cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio e cloreto de cetilpiridina, não podem ser utilizados.
- f. Usos
 - (1) A goma adragante raramente é usada sozinha, mas é útil como um emulsificante auxiliar e agente indutor de viscosidade.
 - (2) Géis de goma adragante podem ser preparados pela adição de propilenoglicol e glicerina. Essas substâncias diminuem a solubilidade da goma adragante, produzindo um gel semissólido. O Gel de Sulfato de Efedrina NF XII contém 1% de sulfato de efedrina, 1% de goma adragante e 15% de glicerina em Água Purificada. A fórmula e método de preparação são fornecidos na Tabela 23.2, Capítulo 23, Bases para pomadas.
- g. Vantagens da goma adragante: como pode ser observado na Tabela 19.3, a goma adragante é melhor agente indutor de viscosidade que a acácia.
- h. Desvantagens
 - (1) Dispersões de goma adragante são difíceis de preparar.
 - (2) A goma adragante contém espécies aniônicas que possuem os mesmos tipos de incompatibilidades que a CMC sódica e a acácia.
 - (3) Como acontece na acácia, as soluções de goma adragante estão propensas ao crescimento fúngico e bacteriano.
 - (4) Na maioria dos casos, as soluções e géis de goma adragante requerem o uso de agentes indutores de viscosidade adicionais ou xaropes flavorizados para a obtenção de preparações de qualidade.

- (5) Devido à aparência não ser incolor e a não ter o aspecto cristalino dos polímeros sintéticos e semissintéticos, as soluções com goma goma adragante não são tão atraentes do ponto de vista estético.

3. Goma Xantana

a. Descrição

- (1) A goma xantana é um polissacarídeo com alto peso molecular, produzido pela fermentação de um carboidrato seguido da purificação e recuperação com álcool isopropílico. Ela contém três diferentes monossacarídeos: glicose, manose e ácido glucurônico, como sal de cálcio, potássio ou sódio.
- (2) A goma xantana apresenta-se como um pó fino de coloração creme, insípido e com um odor ligeiramente leve. O pH de uma solução 1% está na faixa de 6–8.

- b. Solubilidade: é solúvel em água quente e fria para dar uma dispersões viscosas. Informações sobre a sua solubilidade em álcool são conflitantes. Dados do *Remington* revelam que 1 g se dissolve em 3 mL de álcool e *Dispensing of Medication* diz que ela é muito solúvel em álcool (15), no entanto, o *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2) diz que é praticamente insolúvel em álcool.

c. Incompatibilidades

- (1) As soluções de goma xantana são compatíveis com quase todos os cátions monovalentes e bivalentes, com polióis, álcool, agentes quelantes e com a maioria dos conservantes (13).
- (2) As soluções aquosas são estáveis em uma ampla faixa de pH: de 1–10 (13) ou de 3–12 (2), e na faixa de temperatura de 10 à 60°C (2).
- (3) Devido à natureza aniônica dos grupos ácidos glucurônicos, a goma xantana apresenta incompatibilidades semelhantes a da CMC sódica e da acácia: é incompatível com fármacos catiônicos, surfactantes, polímeros e conservantes.
- (4) As soluções de goma xantana são estáveis com a adição de até 60% de solventes miscíveis em água, como a acetona, etanol e isopropanol (2).
- (5) A incompatibilidade da goma xantana com a CMC sódica e alguns fármacos, como a amitriptilina, tamoxifeno, verapamil e gel de hidróxido de alumínio, tem sido relatada (2). Para informações adicionais sobre compatibilidade e estabilidade, consulte a monografia sobre goma xantana no *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2).

d. Preparação de dispersões líquidas

- (1) Se a preparação de uma dispersão pura de goma xantana for necessária, coloque água em um béquer e, utilizando um agitador de alta velocidade (como um agitador magnético), agite a água para formar um vórtice. Lentamente, polvilhe a goma na água para obter uma dispersão uniforme. A dispersão pode ser facilitada pelo uso de aquecimento moderado (45°C ou menos).
- (2) Quando outros ingredientes são permitidos na formulação, o preparo de uma dispersão líquida de goma xantana pode ser realizada por meio do umedecimento do pó com glicerina ou propilenoglicol com trituração em um gral. Uma solução aquosa pode ser então adicionada gradualmente com trituração até que um gel ou líquido viscoso e seja obtido.

e. Conservação das dispersões aquosas

- (1) Devido à goma xantana ser obtida por processo de fermentação, a contaminação microbiológica pode ocorrer. A monografia NF para goma xantana afirma que ela deve satisfazer os requisitos dos ensaios para a ausência de *Salmonella* e *Escherichia coli* (9). As precauções apropriadas devem ser tomadas na compra da goma xantana e na preparação de soluções aquosas, incluindo o uso de conservantes.
- (2) Com o pH normal de suas soluções na faixa de 6–8, preparações líquidas aquosas de goma xantana podem ser conservadas com uma combinação dos conservantes metilparabeno e propilparabeno. Caso o pH seja controlado a valores menor ou igual a 5,0, o ácido benzoico/benzoato de sódio ou ácido sórbico/sorbato de potássio podem ser empregados. Álcool e propilenoglicol também podem ser usados.
- (3) Como a goma xantana é incompatível com cátions grandes, os conservantes com amônio quartenário, como o cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio e cloreto de cetilpiridina não podem ser utilizados.

f. Usos

- (1) A goma xantana é empregada como agente de suspensão e emulsificante nas concentrações de 0,2 a 0,5%. Em concentrações iguais ou maiores que 1% produz um gel viscoso (12).
- (2) Há cinco veículos líquidos oficiais de goma xantana descritos na NF 25, incluindo a Solução de Goma Xantana, Veículo para Suspensão Estruturado, Suspensão Estruturada Livre de Açúcar, Veículo para Suspensão Oral e Veículo para Solução Oral Livre de Açúcar (9). Além disso, existem vários outros veículos industrializados que contêm a

goma xantana, incluindo o Ora Plus[®], Ora Sweet SF[®] e Suspendol-S[®]. Estes são discutidos no Capítulo 22, Veículos para preparações líquidas.

4. Alginato de Sódio

a. Descrição

- (1) O alginato de sódio é um polissacarídeo extraído de algas marrons, com o emprego de uma base diluída. Consiste principalmente no sal sódico do ácido algínico o qual é um ácido poliurônico (12).
- (2) Apresenta-se na forma de pó fino ou grosso, com uma cor amarelo-esbranquiçado, sendo praticamente insípido e inodoro. O pH de uma solução 1% m/v é 7,2.

b. Solubilidade

- (1) É lentamente solubilizado na água, formando soluções coloidais viscosas que podem ser convertidas em gel por meio da adição de cátions divalentes, principalmente o cálcio, ou pela redução do pH (12).
- (2) É insolúvel em álcool e em soluções hidroalcoólicas com mais de 30% de etanol. Também é insolúvel em produtos que contenham pH inferior a 3. Isso ocorre devido à conversão de seus íons carboxilados em grupos carboxílicos ácidos não ionizados.

c. Incompatibilidades

- (1) As soluções de alginato de sódio são mais estáveis entre pH 4 e 10 (2). Como afirmado anteriormente, em pH abaixo de 3 ocorre a precipitação do ácido livre.
- (2) O alginato de sódio é descrito como incompatível com derivados de acridina, cristal violeta, acetato e nitrato de fenilmercúrio e metais pesados. Concentrações alcoólicas maiores que 5% também são descritas como incompatíveis (2).
- (3) Como mencionado anteriormente, a adição de cálcio e outros cátions divalentes causa a gelificação; dependendo da situação isso pode ser considerado um resultado desejado ou uma incompatibilidade. Outros eletrólitos também afetam a viscosidade de soluções de alginato de sódio, com baixas concentrações causando um aumento da viscosidade e altas, a precipitação do polímero. Por exemplo, uma concentração de 4% ou mais de cloreto de sódio causa a precipitação do alginato de sódio da solução (2).

d. Preparação de dispersões líquidas

- (1) A preparação de soluções de alginato de sódio é idêntica à da goma xantana. Se uma dispersão aquosa pura for necessária, coloque a água em um béquer e, utilizando um agitador de alta velocidade (como um agitador magnético), agite-a para formar um vórtice. Lentamente, polvilhe o alginato de sódio na água até obter uma dispersão uniforme. A dispersão pode ser facilitada pelo uso de aquecimento moderado (45°C ou menos).
- (2) Quando outros ingredientes são permitidos na formulação, a preparação de uma dispersão líquida de alginato de sódio pode ser feita umidecendo o pó primeiramente com glicerina ou propilenoglicol com trituração em um gral. Uma solução aquosa pode então ser adicionada, de modo gradual, com trituração até que um gel ou um líquido viscoso e liso seja obtido.

e. Conservação das dispersões aquosas

- (1) Como o alginato de sódio é extraído de algas marinhas, a contaminação microbiológica pode ocorrer. A monografia NF descreve que a contagem bacteriana total não pode exceder 200 por grama e os testes para *Salmonella* e *Escherichia coli* devem ser negativos (9). As devidas precauções devem ser tomadas na aquisição do alginato de sódio e na preparação de suas soluções aquosas, incluindo o uso de conservantes, prazos de validade conservativos e, quando possível, a refrigeração.
- (2) Com o pH normal em 7,2, preparações líquidas aquosas de alginato de sódio podem ser conservadas com uma combinação de metilparabeno e propilparabeno ou, em casos de produtos de uso externo, com clorocresol 0,1% ou cloroxilenol 0,1% (2). Se o pH da preparação for mantido em 5 ou menos, ácido benzoico/benzoato de sódio ou ácido sórbico/sorbato de potássio podem ser usados. O álcool tem utilidade limitada, pois como dito anteriormente, o alginato de sódio é incompatível com um teor alcoólico igual ou superior a 5%.
- (3) Devido ao alginato de sódio ser um sal de um ácido policarboxílico, provavelmente é incompatível com cátions grandes, como os conservantes com amônio quartenário cloreto de benzalcônio, de benzetônio e de cetilpiridina. Estes não devem ser utilizados como conservantes.

- f. Usos: o alginato de sódio é usado como agente de suspensão em concentrações de 1 a 5% e como estabilizante de emulsões de 1 a 3%. Nas concentrações entre 5 e 10% resulta em cremes e pastas (2). Ele é utilizado na indústria farmacêutica e alimentícia para múltiplos propósitos.

5. Carragenina NF

a. Descrição

- (1) A carragenina é um hidrocoloide extraído de algas vermelhas com água ou bases diluídas. É constituída principalmente de ésteres de sulfato de amônio, cálcio, magnésio, sódio e potássio com galactose e copolímeros 3,6- anidrogactose (9). Existem três tipos de carragenina: kappa e iota, que são polímeros gelificantes, e lambda que é um polímero não gelificante.
- (2) É um pó de cor marrom-amarelado a branco, grosso, inodoro e insípido.
- b. Solubilidade
 - (1) Todos os três tipos hidratam rapidamente em água fria, mas apenas a lambda-carragenina (todos os sais) e a carragenina sódica (todos os tipos) dissolvem por completo a 20°C. As soluções aquosas dos tipos gelificantes kappa-carragenina e iota-carragenina devem ser aquecidas a 80°C para dissolução quando íons potássio e cálcio estão presentes.
 - (2) Misturas de carragenina são geralmente insolúveis em óleos e solventes orgânicos.
- c. Incompatibilidades
 - (1) Soluções de carragenina são mais estáveis em pH 9. Em soluções ácidas ela é despolimerizada (7).
 - (2) A carragenina reage com compostos catiônicos (2). Ela precipita proteínas se o pH da solução for inferior ao ponto isoelétrico da proteína (7).
- d. Preparação de dispersões líquidas
 - (1) A monografia NF afirma que é necessário um volume não superior a 30 mL de água para dissolver 1 g de carragenina a 80°C.
 - (2) Quando outros ingredientes são permitidos na formulação, a preparação de uma dispersão líquida de carragenina pode ser feita umidecendo primeiramente o pó com glicerina ou propilenoglicol com trituração em um gral. Uma solução aquosa pode ser adicionada de forma gradual com trituração até que um gel ou líquido viscoso e liso seja obtido.
- e. Conservação das dispersões aquosas
 - (1) Devido ao fato de a carragenina ser extraída de algas marinhas, a contaminação microbológica pode ocorrer. A monografia NF descreve que a contagem bacteriana total não pode exceder 200 por grama e os testes para *Salmonella* e *Escherichia coli* devem ser negativos (9).
 - (2) Com o pH normal de suas soluções na faixa alcalina, a carragenina pode ser conservada com uma mistura de metilparabeno e propilparabeno. Se o pH da preparação for mantido em um valor igual ou menor que 5, o ácido benzoico/benzoato de sódio ou ácido sórbico/sorbato de potássio podem ser utilizados.
 - (3) Como afirmado, a carragenina reage com cátion e, portanto, é provável que seja incompatível com conservantes de amônio quartenário, como os cloretos de benzalcônio e de benzetônio e o cloreto de cetilpiridina, os quais não seriam boas escolhas como conservantes.
- f. Usos
 - (1) A carragenina é usada como um agente suspensor, agente indutor de viscosidade e excipiente em formulações de comprimidos, cápsulas e supositórios. Ela é utilizada na indústria farmacêutica e alimentícia para múltiplos propósitos.
 - (2) A carragenina é um dos ingredientes no Veículo para Suspensão Oral NF (9). A fórmula é dada no Capítulo 22, Veículos para preparações líquidas.

C. Polímeros Sintéticos

1. Carbômero NF

a. Descrição

- (1) Também conhecido como *Carbopol*, o carbômero é um copolímero do ácido acrílico de alto peso molecular. Como pode ser visto na Tabela 19.2, vários tipos e graus são descritos no NF. Muitos desses são disponíveis de fornecedores de fármacos e excipientes para manipulação. O sufixo “P” identifica um produto altamente purificado apropriado para uso oral. Nas monografias da NF para carbômeros sem um “P”, significa que o rótulo deve especificar que tais compostos não são para uso interno (9).
- (2) Carbômeros apresentam-se como um pó macio de coloração branca, fornecidos como ácidos livres. Eles são higroscópicos e têm um leve odor característico. O pH de uma dispersão aquosa 1% é de 2,5 a 3,0.
- (3) Os carbômeros 934 e 940 são prontamente disponíveis. Suas monografias NF descrevem que após 1 de janeiro de 2011, aqueles compostos produzidos sem o uso do benzeno serão classificados como Homopolímeros Carbômeros.
 - (a) No carbômero 934, o ácido acrílico forma ligações cruzadas com éteres alílicos da sacarose. O carbômero 934 forma um **gel transparente em água**. A viscosidade de uma dispersão aquosa neutralizada de carbômero 934 a 0,5% apresenta valores entre 30.500 e 39.400 cps (14).

- (b) No carbômero 940, o ácido acrílico forma ligações cruzadas com os éteres alílicos do pentaeritritol. O Carbômero 940 forma **géis transparentes em sistemas hidroalcoólicos**. A viscosidade de uma dispersão aquosa neutralizada deste carbômero a 0,5% é entre 40.000 – 60.000 cps.
- b. Solubilidade: os carbômeros são solúveis em água. Após a dispersão em meio aquoso, os grupos ácidos desses polímeros são neutralizados com uma base hidróxido ou amina, para dar sistemas gelificados de elevada viscosidade. Após a neutralização, eles são solúveis em álcool e glicerina.
- c. Incompatibilidades
- (1) Os carbômeros são incompatíveis com fenol e resorcinol, polímeros catiônicos, ácidos fortes e altas concentrações de eletrólitos (2).
 - (2) A viscosidade de géis de carbômeros pode ser diminuída pela adição de eletrólitos (12). Alguns tipos são mais tolerantes do que outros quanto ao teor de íons.
 - (3) Conforme indicado posteriormente na seção sobre preparação, a viscosidade e qualidade de uma dispersão do carbômero dependem do pH da solução. A viscosidade do sistema é bastante reduzida se o pH for ajustado acima de 12 ou abaixo de 3 (2).
 - (4) As dispersões de carbômero são fotossensíveis e devem ser protegidas da luz (16). A estabilidade à luz é melhorada pela adição de benzofenona com 0,05 a 0,1% de ácido edético (EDTA) (2,16).
- d. Preparação de dispersões líquidas
- (1) As dispersões líquidas de carbômeros são preparadas por meio da pulverização cuidadosa do pó sobre o veículo líquido com agitação intensa, ou com a utilização de um misturador de alta velocidade. Quando a dispersão é formada em meio líquido os outros componentes podem ser adicionados e dispersos com facilidade. A preparação é então deixada em repouso para permitir a saída das bolhas de ar.
 - (2) As dispersões são gelificadas pela adição de uma base inorgânica, como hidróxido de sódio, de potássio e de amônio, borato de sódio, bicarbonato de sódio ou carbonato de sódio. Uma quantidade de base aproximadamente equivalente a 0,4 g de hidróxido de sódio é necessária para neutralizar 1 g de carbômero (2,16). Bases de aminas orgânicas, como a trietanolamina também podem ser utilizadas (7,16,17). As fórmulas e métodos de preparação de vários géis de carbômeros são apresentados na Tabela 23.2, no Capítulo 23, Bases para pomadas.
 - (3) O pH final da preparação é um fator importante para a viscosidade e a qualidade do gel. Algumas fontes recomendam que ele seja ajustado à neutralidade (12), enquanto outras afirmam que um intervalo de pH de 6 – 11 é satisfatório (2,16).
 - (4) A viscosidade desses sistemas pode ser aumentada pela adição de polióis, como o propilenoglicol e glicerina, devido a formações de ligações de hidrogênios com o polímero (12).
- e. Conservação das dispersões aquosas
- (1) As dispersões aquosas de carbômeros são suscetíveis ao crescimento microbiano e devem ser conservadas. Como conservantes são recomendados clorocresol 0,1%, metilparabeno 0,18% com propilparabeno 0,02%, ou timerosal 0,1% (2).
 - (2) Cloreto de benzalcônio e benzoato de sódio na concentração igual ou maior a 0,1% formam dispersões opacas e com viscosidade reduzida (2).
- f. Usos
- (1) Embora o Carbômero 934P seja aprovado para uso oral, são mais usados em produtos tópicos.
 - (2) Carbômeros podem ser usados como agentes emulsificantes (concentração de 0,1 a 0,5%), agentes suspensores (concentração de 0,5 a 1,0%) e agentes gelificantes (concentração de 0,5 a 2%)(2).
2. Poloxâmero NF
- a. Descrição
- (1) Também conhecido como *Pluronic*, os poloxâmeros são copolímeros em blocos do óxido de etileno e óxido de propileno. É disponível em vários tipos e apresenta propriedades que dependem da massa molar média de cada tipo e das proporções relativas de polioxi-etileno e polioxi-propileno presentes no copolímero.
 - (2) O estado físico do polímero é designado por uma letra anexada ao nome, “L” para líquidos, “P” para pastas e “F” para flocos. O NF enumera cinco poloxâmeros em sua monografia: quatro que são sólidos – 188 (grau comercial F-68), 237 (grau comercial F-87), 338 (grau comercial F-108) e 407 (grau comercial F-127) – e um outro que é líquido – 124 (grau comercial L-44) (2,9).
 - (3) O tipo de poloxâmero utilizado com mais frequência em formulações manipuladas é o Poloxâmero 407, cujo nome comercial é Pluronic F-127. Esse composto é um sólido

branco, praticamente inodoro e insípido, com um massa molar média de 9.840 a 14.600. Funde a 56°C. O pH de uma solução 2,5% é de 5,0 – 7,4 (2, 9, 18).

- (4) Poloxâmeros têm a propriedade única de formação de micelas em baixas concentrações e de géis transparentes e termorreversíveis em concentração igual ou superior a 20%. Termorreversibilidade significa que são líquidos em baixas temperaturas e formam géis quando aquecidos à temperatura corporal (18).

b. Solubilidade: a solubilidade varia com o grau e o tipo do polímero; o Poloxâmero 407 é muito solúvel em água, álcool e álcool isopropílico (2,18).

c. Incompatibilidades

- (1) Embora poloxâmeros sólidos sejam relativamente estáveis, estão sujeitos à oxidação. Na monografia oficial ele é descrito como podendo conter antioxidantes adequados, mas o produto deve ser rotulado com o nome e quantidade do antioxidante adicionado (9).

- (2) As soluções aquosas de poloxâmeros também são bastante estáveis e relatos descrevem que são tolerantes à presença de ácidos, bases e íons metálicos (2).

- (3) Os sais inorgânicos podem causar problemas de compatibilidade com géis de poloxâmeros se a sua concentração em solução for muito alta. É importante conhecer tal propriedade, pois fórmulas para géis de poloxâmeros frequentemente contêm tampões; se a concentração do tampão for muito alta, o gel desejado não se formará. A concentração crítica molal dos sais varia com o sal, mas está na faixa de 0,1–0,3 molal (19).

- (4) O Poloxâmero 188 é relatado como incompatível com fenóis e parabenos em algumas concentrações (2).

d. Preparação

- (1) Géis de poloxâmeros não são difíceis de preparar, mas requerem tempo. Eles podem ser preparados pela adição de grânulos em água com agitação até a completa dissolução. Na concentração de 20%, algumas vezes o resultado é uma “bola de neve” cuja dissolução por agitação não é possível. Surpreendentemente, quando essa dispersão é colocada no refrigerador durante muitas horas ou durante a noite, uma solução transparente e viscosa é formada. Um exemplo de formulação e procedimento para a preparação de um gel de poloxâmero é dado na Tabela 23.2, no Capítulo 23, Bases para pomadas.

- (2) Géis de poloxâmeros 20% prontos podem ser adquiridos de fornecedores de produtos farmacêuticos. Uma formulação típica inclui um tampão de citrato/fosfato com ácido sórbico e metil- e propilparabeno como conservantes.

- (3) Muitas vezes, esses géis são combinados com uma solução de lecitina – palmitato de isopropila (LIPS), que atua como emulsificante, emoliente e promotor de penetração. A LIPS pode ser preparada pela adição de 10 g de lecitina de soja a 10 g de palmitato de isopropila, seguida de agitação. A solução industrializada também está disponível a partir de vários fornecedores de produtos farmacêuticos. A solução já vem conservada, mas se for preparada em farmácia, um conservante deve ser adicionado. Normalmente, 20 g de LIPS são utilizados para cada 100 mL de gel de poloxâmero acabado. Essa mistura também é conhecida como organogel de lecitina e poloxâmero. O Exemplo de Prescrição 30.7, no Capítulo 30 ilustra a sua utilização em uma preparação manipulada.

e. Conservação das dispersões aquosas

- (1) Soluções de poloxâmeros aquosas estão sujeitas ao crescimento microbiano devendo ser conservadas.

- (2) Dependendo do pH da solução, os conservantes de ácidos orgânicos como o ácido benzoico/benzoato de sódio ou ácido sórbico/sorbato de potássio podem não ser eficazes. Algumas fórmulas incluem tampões citrato ou fosfato ou outros agentes de ajuste do pH para manter a solução em um valor de pH igual ou inferior a 5 e permitir, assim, o uso de ácido sórbico/sorbato de potássio como conservantes.

- (3) Como o poloxâmero é solúvel em etanol e álcool isopropílico, o emprego destes solventes pode ser considerado, dependendo do uso e da concentração (álcool isopropílico não pode ser usado para preparações de uso interno). O emprego de propilenoglicol também é possível, assim como os parabenos, para a conservação.

f. Usos

- (1) Dependendo do tipo, os poloxâmeros têm uma ampla variedade de usos em produtos farmacêuticos. Eles são utilizados como emulsificantes, agentes de suspensão, agentes solubilizantes e ligantes ou ingredientes para o revestimento de pastilhas. (2)

- (2) Poloxâmeros na manipulação são usados com mais frequência como agentes indutores de viscosidade em géis de uso tópico.

3. O álcool polivinílico e a povidona ou polivinilpirrolidona são dois outros exemplos de polímeros sintéticos utilizados como agente indutor de viscosidade. Eles estão disponíveis em

fornecedores de produtos e suprimentos para manipulação. Para obter mais informações sobre tais agentes, consulte o *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.

D. Coloides de associação particulados

1. Bentonita NF

a. Descrição

- (1) A bentonita é uma argila natural que consiste principalmente de silicato de alumínio hidratado coloidal ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$); também pode conter cálcio, magnésio e ferro. A NF 25 lista dois tipos de bentonita sólida, a Bentonita e a Bentonita Purificada, e a Suspensão Aquosa de Magma de Bentonita (9). A Bentonita Purificada é aquela que foi processada para remover brita e outros componentes que não intumescem (9). O Veegum é um silicato com propriedades semelhantes; é o produto purificado do silicato de alumínio e magnésio.
- (2) A bentonita possui a desvantagem de ter a aparência um pouco desagradável, de cor cinza e com sabor de “terra”. O Veegum apresenta coloração branca ou creme, é inodoro e tem uma aparência um pouco melhor.
- (3) Ambos são aniônicos e suas dispersões têm pHs na faixa de 9–10,5.

b. Solubilidade: a bentonita é insolúvel em água, mas absorve água e intumescce cerca de 12 vezes seu volume original para formar suspensões ou géis. Ela é praticamente insolúvel em álcool, álcool isopropílico, glicerina e óleos fixos.

c. Incompatibilidades

- (1) Embora a bentonita seja insolúvel em solventes miscíveis com a água, as suas suspensões aquosas toleraram concentrações relativamente elevadas dos mesmos: 30% de álcool, álcool isopropílico, propilenoglicol ou polietilenoglicol e 50% de glicerina (2).
- (2) A capacidade da bentonita de absorver água é diminuída por ácidos e sais de ácidos, os quais causam o colapso de suas suspensões e géis. Em contrapartida, pequenas quantidades de compostos alcalinos, como o óxido de magnésio, melhoram suas propriedades de gelificação. Ela é mais estável em pH igual ou superior a 7 (6).
- (3) As partículas de bentonita são aniônicas e a floculação ou o colapso da suspensão é possível com a adição de eletrólitos ou suspensões com carga positiva, o resultado depende da concentração (2).

d. Preparação de dispersões

- (1) Magma de Bentonita NF é uma suspensão de bentonita 5% m/m em água. Sua fórmula e método de preparação são citados no NF (9):

Bentonita	50 g
Água purificada, quantidade suficiente para fazer	1.000 g

Polvilhe a bentonita, em porções, em 800 g de água purificada quente, permitindo que cada porção torne-se completamente umedecida, sem agitação. Destaca-se que é permitida uma agitação ocasional por 24 horas. Mexa até que um magma uniforme seja obtido, adicione água purificada para fazer 1.000 g e misture (9).

Preparar o Magma de Bentonita é um processo muito delicado, então siga essas instruções com rigor. O NF também fornece um método que usa um misturador de alta velocidade, porém ele não é tão confiável e pode ser muito confuso.

- (2) Quando a bentonita é incluída como ingrediente em uma formulação aquosa, ela deve primeiro ser triturada com um líquido não aquoso, como glicerina ou com os ingredientes em pó da formulação antes de adicionar água ou solução aquosa (2).
- (3) O Magma de Bentonita tem uma tendência a ficar mais espesso e mais semelhante a um gel com o envelhecimento; este fator deve ser considerado na determinação das quantidades para preparo de suspensões estoque e no estabelecimento dos prazos de validade das preparações manipuladas.

e. Conservação das dispersões aquosas

- (1) As monografias de todos os três artigos Bentonita NF, Bentonita Purificada e Magma de Bentonita contêm os limites microbianos e afirmam que esses produtos devem satisfazer o critério de ausência de *Escherichia coli* (9).
- (2) Tanto a bentonita quanto o Veegum absorvem conservantes catiônicos; portanto, é provável que reduzam a sua eficácia. Conservantes não iônicos e aniônicos são relatados como não afetados pela argila (2), mas como a bentonita e o Veegum perdem sua viscosidade em pH abaixo de 6, conservantes, como os ácidos orgânicos, que são eficazes apenas em pH inferiores a 5 ou 6 não seriam úteis em preparações aquosas de bentonita ou Veegum. Possíveis conservantes eficazes incluem os parabenos, álcool, álcool isopropílico (para produtos de uso externo) e propilenoglicol.

(3) O Magma de Bentonita NF oficial não contém conservantes.

f. Usos

- (1) A bentonita e Veegum são aprovados para uso oral e tópico. Em suspensões, eles oferecem a vantagem de produzir sistemas plásticos e tixotrópicos, por isso são muito bons para suspender os ingredientes sólidos. Eles são mais úteis em preparações que têm quantidades suficientes de sólidos opacos, pois estes mascaram a aparência um tanto desagradável da bentonita e do Veegum. Um exemplo disso é Suspensão Tópica de Calamine USP, a qual contém calamina e óxido de zinco e usa o Magma de Bentonita como meio dispersante.
- (2) A bentonita e o Veegum podem ser preparados em concentrações que variam de 2 a 10%: a concentração de 2% dá uma loção bastante fina; o magma 5% tem uma boa estrutura tixotrópica que é facilmente vertida quando agitada; a suspensão a 7% é mais viscosa e na concentração de 10% produz uma preparação semissólida.

2. Dióxido de Silício Coloidal NF e Dióxido de Silício NF

a. Descrição

- (1) O Dióxido de Silício Coloidal NF (9), também conhecido como *sílica coloidal* ou *Cab-O-Sil*, é SiO_2 , é uma sílica submicroscópica preparada por hidrólise de um composto de silício pelo vapor em uma temperatura elevada.
- (2) O Dióxido de Silício Coloidal é distinguido na NF do dióxido de silício. O Dióxido de Silício NF, $\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, é obtido pela precipitação da sílica dissolvida em uma solução de silicato de sódio. A NF ainda distingue dois tipos de dióxido de silício puro, dependendo do método de preparação, e instrui que o tipo deve ser devidamente etiquetado (9). O primeiro, o gel de sílica, é preparado pela adição de um ácido mineral em uma solução de silicato de sódio; o segundo tipo, a sílica precipitada, são partículas muito finas produzidas pela desestabilização de uma solução de silicato de sódio.
- (3) O dióxido de silício coloidal é um pó muito fino (cerca de 15 nm), inodoro, insípido, higroscópico e não áspero ao toque. O pH das dispersões a 4% está na faixa de 3,5–4,4.

b. Solubilidade: ambos dióxido de silício coloidal e regular são insolúveis em água e praticamente insolúveis em solventes orgânicos e ácidos (exceto ácido fluorídrico), mas são solúveis em soluções de hidróxidos alcalinos a quente. O dióxido de silício coloidal forma dispersões coloidais com água.

c. Incompatibilidades

- (1) Ambas as formas são completamente inertes e não têm problemas significantes de compatibilidade.
- (2) O dióxido de silício coloidal é um agente indutor de viscosidade efetivo quando presente em dispersões aquosas de pH igual ou menor que 7,5. Acima desse valor, a propriedade de indutor de viscosidade diminui até pH 10,7, quando o composto se dissolve para formar silicatos solúveis (2).

d. Método de preparação de dispersões líquidas

Apesar de serem insolúveis em água, o dióxido de silício e dióxido de silício coloidal são facilmente molhados pela água; o dióxido de silício coloidal forma dispersões aquosas em pH 7,5 ou mais baixos.

e. Conservação das dispersões aquosas

- (1) As dispersões aquosas de dióxido de silício coloidal têm um pH na faixa ácida (3,5–4,4), na qual os conservantes de ácido orgânico são eficazes.
- (2) Devido a não reatividade do dióxido de silício, a maioria dos outros conservantes são antimicrobianos eficazes em suas dispersões aquosas.

f. Usos

- (1) O tipo sílica gel do dióxido de silício é usado na manipulação como um auxiliar de filtração e como um agente de suspensão. Por exemplo, é um ingrediente suspensor na formulação oficial de Supositório de Sulfato de Morfina USP (8).
- (2) O dióxido de silício coloidal é muito utilizado na indústria farmacêutica como lubrificante em comprimidos e cápsulas e como agente suspensor e espessante em emulsões, suspensões, supositórios e aerossóis. Ele confere estrutura e tixotropia às suspensões, géis e preparações semissólidas (2).

3. Celulose Microcristalina NF e Celulose Microcristalina e Carboximetilcelulose de Sódio NF

a. Descrição

- (1) A celulose microcristalina, também conhecida como Avicel[®], é a celulose que foi parcialmente despolimerizada por tratamento com ácidos minerais, e o material resultante é purificado (9). Embora seja um derivado da celulose, ela é classificada como um colóide de associação particulado, uma vez que não se dissolve molecularmente na água.

- (2) A celulose microcristalina também encontra-se disponível associada com um derivado semissintético da celulose, a CMC sódica, em um produto NF oficial, o qual é uma mistura formadora de coloide (9).
 - (3) A celulose microcristalina é um pó cristalino, fino, branco, de fluxo livre, inodoro e insípido. É disponível em uma variedade de graus com diferentes tamanhos de partículas e teores de umidade, que conferem diferentes propriedades e usos.
 - (4) O produto da associação da Celulose Microcristalina NF e Carboximetilcelulose Sódica NF é um pó esbranquiçado, inodoro e insípido. O tamanho das partículas varia de fino até grosso. O pH da sua dispersão está na faixa de 6–8. A proporção de CMC sódica na mistura varia entre 8,3 e 18,8%, dependendo do grau.
- b. Solubilidade**
- (1) A celulose microcristalina é insolúvel em água, ácidos diluídos, e na maioria dos solventes orgânicos. É ligeiramente solúvel em soluções diluídas de bases (p. ex., NaOH 5%).
 - (2) O produto da associação também é insolúvel em solventes orgânicos e ácidos diluídos, mas o pó intumescce em água e fornece uma dispersão ou um gel branco e opaco, apresentando a estrutura ideal para a suspensão de partículas sólidas.
- c. Incompatibilidades:** a celulose microcristalina é um composto muito estável, mas é incompatível com agentes oxidantes fortes (2). A associação apresenta as incompatibilidades da CMC sódica (ver a descrição na Seção IV.A.2).
- d. Preparação de dispersões líquidas**
- (1) A celulose microcristalina geralmente não é usada sozinha como agente indutor de viscosidade para preparações líquidas.
 - (2) A associação é utilizada para fabricar dispersões ou géis com boa estrutura para a suspensão de partículas sólidas. O método de preparação de uma dispersão líquida a partir dessa associação é essencialmente o mesmo da CMC sódica.
- e. Conservação das dispersões aquosas**
- (1) Quando no estado sólido, a celulose microcristalina não exige um conservante.
 - (2) Como dito anteriormente, dispersões líquidas obtidas a partir do produto da associação da celulose microcristalina com CMC sódica (ou uma associação semelhante) são usadas. Nesse caso, os conservantes aceitáveis são limitados àqueles úteis para as dispersões do polímero solúvel em água, a CMC sódica (ver Seção IV.A.2).
- f. Usos**
- (1) A celulose microcristalina é um ingrediente útil na formulação de comprimidos e cápsulas, sendo utilizada como aglutinante, diluente, lubrificante e desintegrante (2).
 - (2) Devido a sua boa fluidez, ela é empregada como um diluente para cápsulas que são manipuladas em pequena escala usando encapsuladoras. Para essa finalidade, possui a vantagem de não se hidratar rapidamente para formar géis viscosos que envolvem o pó da cápsula, quando essa entra em contato com os líquidos presentes no estômago. Essa camada viscosa pode retardar a liberação da substância ativa a partir do material de enchimento da cápsula.
 - (3) A associação da celulose microcristalina e da CMC sódica produz dispersões tixotrópicas úteis como veículos para a preparação de suspensões (2).

Referências

1. Sinko PJ. *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences*, 5^o ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 562–569.
2. Rowe R, Sheskey P, Weller P, eds. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 5^o ed. Washington, DC: APhA Publications, 2005.
3. Bowman BJ, Ofner CM, Schott H. Colloidal dispersions. Em: *University of the Sciences in Philadelphia*, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21^o ed. Baltimore MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 293–318.
4. Schaare RL, Block LH, Rohan LC. Rheology. In: *University of the Sciences in Philadelphia*, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21^o ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 338–357.
5. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Front matter—NF: Excipients. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
6. Reilly WJ. Pharmaceutical necessities. Em: *University of the Sciences in Philadelphia*, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21^o ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 1058–1092.
7. O'Neil MJ, ed. *The Merck index*, 13^o ed. Rahway, NJ: Merck & Co., 2001.
8. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP monographs. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
9. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. NF monographs. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
10. MICROMEDEX, Inc. Chemistry and compendial requirements. USP DI Vol. III, 22nd ed. Englewood, CO: Autor, 2002.
11. Reynolds LA, Closson RG, eds. *Extemporaneous ophthalmic preparations*. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, 1993; 6–7.
12. Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS, eds. *Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems*, vol 2, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 1996; 407–409.
13. Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS, ed. *Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems*, vol 2, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 1996; 204–205.
14. Allen LV, ed. Piroxicam 0.5% in an alcoholic gel. *IJPC* 1997; 1:181.
15. Booth RE, Dale JK. Compounding and dispensing information. Em: King RE, ed. *Dispensing of medication*, 9th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 517.
16. Allen LV, ed. Featured excipient carbopols (carbomers). *IJPC* 1997; 1: 265–266.
17. Siegel FP, Ecanow B. Dermatologicals. In: King RE, ed. *Dispensing of medications*, 9th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 80.
18. Allen LV, ed. Featured excipient: poloxamer. *IJPC* 1997; 1:190–191.
19. Pandit NK, Kisaka J. Loss of gelation ability of Pluronic® F127 in the presence of some salts. *Int J Pharmaceut* 1996; 145: 129–136.

Surfactantes e Agentes Emulsificantes

Melgardt de Villiers, PhD

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Propriedades desejáveis dos agentes emulsificantes

Classificação e características dos surfactantes e agentes emulsificantes

I.

DEFINIÇÕES

A. Surfactantes, também chamados de **tensoativos**, são moléculas ou íons que se adsorvem às interfaces (1,2).

1. A estrutura molecular dessas substâncias é composta de duas partes: uma hidrofílica (que “gosta” de água), que se orienta em direção à água ou a outros líquidos ou sólidos relativamente polares, e uma hidrofóbica (que “odeia” água) ou lipofílica (que gosta de óleo), que se orienta na direção do óleo ou de outros sólidos, líquidos ou gases apolares (p. ex., ar).
2. Surfactantes se orientam nas interfaces reduzindo a energia livre interfacial produzida pela presença daquelas (2). Eles baixam a tensão superficial entre um líquido e um gás (p. ex., ar) ou a tensão interfacial entre dois líquidos.
3. Surfactantes podem funcionar como agentes umectantes, detergentes, espumantes, dispersantes, solubilizantes e emulsificantes.

Nota: Uma discussão detalhada sobre os fenômenos interfaciais está além do escopo do presente texto. Para obter mais informações sobre o assunto consulte um livro sobre físico-química farmacêutica (1) ou os capítulos sobre fenômenos interfaciais, dispersões coloidais e dispersões grosseiras no *Remington's Science and Practice of Pharmacy* (2-4).

B. Um agente emulsificante é um composto que se concentra na interface das duas fases imiscíveis, geralmente óleo e água. Ele abaixa a energia livre interfacial, reduz a tensão interfacial entre as fases e forma um filme ou uma barreira em volta das gotículas da fase imiscível ou descontínua, impedindo sua coalescência.

Uma discussão sobre emulsões líquidas e o processo de emulsificação pode ser encontrada no Capítulo 29, Emulsões líquidas. Emulsões semissólidas, também conhecidas como *cremes*, são descritas no Capítulo 23, Bases para pomadas, e no Capítulo 30, Preparações semissólidas: pomadas, cremes, géis, pastas e colóidos.

II.

PROPRIEDADES DESEJÁVEIS DOS AGENTES EMULSIFICANTES

A. Estrutura molecular

1. Embora agentes emulsificantes devam conter uma porção hidrofílica e uma lipofílica, nenhuma delas pode ser fortemente dominante (2,5). Se a porção hidrofílica da molécula for completamente dominante, a substância não se concentra na interface água-óleo; ela permanece dissolvida na fase aquosa. Da mesma maneira, se a porção lipofílica for muito forte, a substância permanece dissolvida no óleo. Um bom agente emulsificante deve ter um balanço razoável entre seus grupos hidrofílicos e lipofílicos.
2. Como regra geral, agentes emulsificantes, nos quais os grupos hidrofílicos são dominantes, produzem emulsões óleo em água (o/a); aqueles em que os grupos lipofílicos são dominantes produzem preferencialmente emulsões água em óleo (a/o); e aqueles que apresentam uma equivalência entre as duas partes podem produzir os dois tipos de emulsão, dependendo das circunstâncias (5). Os exemplos abaixo ilustram isso.
 - a. No estearato de sódio, o grupo hidrofílico $\text{COO}^- \text{Na}^+$ é dominante sobre a cadeia de hidrocarbonetos lipofílica $\text{C}_{17} \text{H}_{35}$. Como resultado, o estearato de sódio é solúvel em água e insolúvel em óleo. Ele possui equilíbrio suficiente entre os grupos para se concentrar na interface óleo-água e produzir emulsões o/a (6).
 - b. Em contraste, o estearato de cálcio contém duas cadeias de hidrocarbonetos longas, em vez de uma, fazendo com que a parte lipofílica seja dominante. Ele é insolúvel em água e solúvel em óleo, promovendo a formação de emulsões a/o (5).
 - c. Em ambos os casos, a parte iônica é necessária. Se uma substância, como um ácido, é adicionada a uma emulsão estabilizada por um desses emulsificantes, o equilíbrio para a reação $\text{R-COO}^- \rightleftharpoons \text{R-COOH}$ se desloca à direita. A forma não ionizada agora predomina, o equilíbrio hidrofílico-lipofílico é destruído, e o emulsificante deixa a interface água-óleo e se dissolve no óleo.
- B. O emulsificante deve produzir um filme estável na interface.
 1. Alguns surfactantes são capazes de produzir emulsões, mas estas se separam no armazenamento, pois o surfactante é incapaz de produzir barreiras estáveis e fortes para impedir a coalescência das gotículas dispersas (5).
 2. Tais agentes podem ser úteis se combinados com uma segunda substância que age como um estabilizante. O surfactante é então referido como agente emulsificante *primário* e o estabilizante como o emulsificante *secundário* ou *auxiliar* (5). Um exemplo de tal sistema é o uso do emulsificante primário laurilssulfato de sódio com o emulsificante auxiliar álcool estearílico na Pomada Hidrofílica USP (6).
- C. O agente emulsificante deve ser estável à degradação química.
- D. Esse agente deve ser inerte e não interagir quimicamente com nenhum dos outros componentes da formulação.
- E. Se o emulsificante é suscetível ao ataque microbiológico, as devidas precauções devem ser tomadas.
 1. A seção sobre emulsões do Capítulo <1.151> da USP, Formas Farmacêuticas, afirma que todas as emulsões exigem a adição de um conservante adequado, uma vez que a fase aquosa é vulnerável ao crescimento de microrganismos (7).
 2. Outras precauções possíveis quando emulsificantes favorecem o crescimento de microrganismos incluem o uso de equipamentos de refrigeração e de prazos de validade curtos.
- F. A substância deve ser atóxica e não irritante para a pele ou as mucosas.
- G. Dependendo do seu uso, deve ser relativamente inodora, insípida e incolor.
- H. Deve ter um custo razoável.

III.

CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DOS SURFACTANTES E AGENTES EMULSIFICANTES

- A. A Tabela 20.1 lista os itens da USP 30/NF 25 classificados como surfactantes e agentes emulsificantes (8).
- B. **Polímeros solúveis em água**
Os polímeros solúveis em água, ou hidrofílicos, podem ser agrupados com base na sua origem ou carga elétrica (4).
 1. Com base na sua origem, existem três classes: polímeros naturais, derivados de celulose e polímeros hidrofílicos sintéticos.
 - a. Os polímeros naturais incluem os polissacarídeos, como acácia, ágar, pectina, alginato de sódio, goma xantana e adragante e polipeptídeos, como caseína e gelatina.
 - b. Os derivados de celulose são produtos semissintéticos produzidos por modificação química da celulose para obter polímeros solúveis. Exemplos incluem metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, hipromelose e hidroxietil e hidroxipropilcelulose.

Tabela 20.1 Excipientes USP e NF classificados como agentes emulsificantes e/ou solubilizantes

Acácia	Mono e diglicerídeos
Ácido esteárico	Monoestearato de propilenoglicol
Alcoóis de lanolina	Monoestearato de sorbitano
Carbômero, copolímero	Monoesterato de glicerila
Carbômero interpolímero	Monolaurato sorbitano
Cera emulsificante	Monolinoleato de glicerila
Cetoestearil sulfato de sódio	Monooleato de glicerila
Colesterol	Monooleato de sorbitano
Diestearato de glicerila	Monopalmitato sorbitano
Estearato de polioxietileno 50	Óleo de coco
Estearato de polioxil 40	Óleo de ricino de polioxil 35
Estearato de sódio	Óleo de ricino hidrogenado de polioxil 40
Estearatos de dietilenoglicol	Polissorbato 20
Estearatos de etilenoglicol	Polissorbato 40
Éter cetoestearílico polioxil 20	Polissorbato 60
Éter estearílico de polioxil	Polissorbato 80
Éter oleico de polioxil 10	Poloxâmero
Lauril sulfato de sódio	Sesquioleato de sorbitano
Laurileter polioxil	Trioleato de sorbitano
Lecitina	

Fonte: The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Front matter—NF: Excipients. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.

- c. Os polímeros sintéticos solúveis em água incluem os polímeros vinílicos, como álcool polivinílico e a povidona (polivinilpirrolidona), carbômero (que é um copolímero do ácido acrílico) e polietilenoglicóis.
2. Com base na carga elétrica, os polímeros hidrofílicos são não iônicos ou aniônicos; polímeros catiônicos são incomuns.
 - a. Exemplos de polímeros não iônicos ou sem carga incluem metilcelulose e etilcelulose, hipromelose, hidroxietil e hidroxipropilcelulose, piroxilina, óxido de polietileno, álcool polivinílico e povidona (polivinilpirrolidona).
 - b. Exemplos de polímeros aniônicos incluem acácia, ácido algínico, pectina, adragante, goma xantana, carbômero a um pH que favoreça a ionização do grupo ácido, alginato de sódio e carboximetilcelulose sódica.
3. Os polímeros solúveis em água apresentam as seguintes características em comum:
 - a. Favorecem a formação de emulsões óleo em água (o/a).
 - b. Apresentam a vantagem de serem agentes indutores de viscosidade, além de terem atividade de superfície.
 - c. Com exceção de algumas gomas naturais, a maior parte dos polímeros solúveis em água é utilizada como agentes emulsificantes auxiliares.
4. Outras propriedades dos polímeros solúveis em água dependem da estrutura química específica de cada um deles. Esses agentes são discutidos em detalhes no Capítulo 19, Agentes indutores de viscosidade. Informações como propriedades individuais, solubilidade, incompatibilidades, métodos de preparação e usos são fornecidas neste capítulo.

C. Detergentes e sabões aniônicos

1. Sabões leves

- a. São os sais de ácidos graxos nos quais o íon positivo é monovalente, como Na^+ , K^+ , NH_4^+ . Os ácidos graxos mais comuns são o esteárico (C-18), oleico (C-18, consistindo principalmente em (Z)-9-ácido octadecenoico), palmítico (C-16) e láurico (C12).
- b. Com frequência, o emulsificante é formado durante a emulsificação, pela adição de um álcali (p. ex., NaOH, KOH, NH_4OH , borato de sódio) ou uma amina orgânica básica (p. ex., trietanolamina) a um óleo fixo que contém uma quantidade suficiente de ácido graxo. Por essa razão, esses sabões emulsificantes são chamados de *nascente* (que significa “ter chegado recentemente em existência”).
 - (1) Sabões apresentando uma amina orgânica como cátion são mais equilibrados e menos hidrofílicos e formam emulsões mais estáveis do que os emulsificantes preparados a partir de álcalis (5).

- (2) Emulsões preparadas com sabões alcalinos como agentes emulsificantes, por vezes, exigem a adição de emulsificantes auxiliares para torná-las mais estáveis.
 - c. Sabões leves são solúveis e/ou dispersíveis em água.
 - d. Eles geralmente formam emulsões o/a.
 - (1) Os cremes de limpeza clássicos e outros cremes laváveis desse tipo são emulsões o/a que usam sabões leves como emulsificantes.
 - (2) Duas exceções são a Pomada de Água de Rosas (*Rose Water Ointment*) e o Cold Cream. Esses cremes são emulsões a/o formadas quando uma solução de borato de sódio (bórax) é adicionada a ceras brancas e ésteres cetílicos fundidos contendo ácidos graxos suficientes para a formação de um sabão emulsificante.
 - e. Os sabões leves originam emulsões com pH alcalino.
 - (1) As emulsões que contêm sabões alcalinos têm pH entre 8–10 (9) sendo mais estáveis acima de 10 (5).
 - (2) As bases orgânicas formam sabões que apresentam ponto de neutralidade mais baixo (cerca de 8) e formam emulsões com pH mais próximo da neutralidade e mais estáveis as suas variações (5).
 - f. Os sabões emulsificantes são eletrólitos fracos (sais de um ácido carboxílico $[R-COO^-]$, um ácido fraco) e requerem o centro iônico para apresentar atividade de superfície. Isso significa que qualquer fármaco ou outro componente que neutralize tal centro destruirá a emulsão estabilizada por esse emulsificante. Isso inclui fármacos e adjuvantes problemáticos que são ácidos ou que produzem um pH ácido (p. ex., fenol, ácido salicílico), pois a redução do pH desloca o equilíbrio a favor da forma fracamente dissociada $R-COOH$, solúvel no óleo.
 - g. Os sabões leves são incompatíveis com cátions multivalentes (Mg^{++} , Ca^{++}) devido à substituição do íon monovalente, que leva à formação de um sabão de cadeia de hidrocarbonetos multivalente. Isso desloca o equilíbrio hidrofílico/lipofílico da molécula a favor do tipo lipofílico. Esse novo emulsificante favorece a formação do tipo contrário de emulsão (a/o), podendo levá-la à “quebra” ou à coalescência.
 - h. Os sabões são também incompatíveis com altas concentrações de eletrólitos e com cátions de elevada massa molecular, como os conservantes cloreto de benzalcônio e cloreto de benzetônio (9). A porção aniônica do sabão liga-se a esses conservantes, tornando-os inativos.
 - i. Os sabões leves são emulsificantes impróprios para emulsões de uso interno, devido ao seu sabor desagradável (de sabão) e ação laxativa (5).
2. Sabões pesados
- a. São sais de ácidos graxos nos quais o íon positivo é bivalente ou trivalente (Ca^{+2} , Mg^{+2} , Zn^{+2} , Al^{+3}). O sabão pesado mais comum é o de oleato de cálcio, que é formado pela reação do hidróxido de cálcio na Solução Tópica de Hidróxido de Cálcio (também conhecida como *água lima*) com o ácido oleico encontrado no óleo de oliva e em certos óleos fixos.
 - b. Sabões pesados são solúveis em óleo e insolúveis em água.
 - c. Os sabões pesados formam emulsões a/o.
 - d. Assim como os sabões leves, os sabões pesados são sais de ácidos carboxílicos ($R-COO^-$), ácidos fracos, que se convertem na forma fracamente dissociada $R-COOH$, após a adição de fármacos ou outros componentes ácidos ou que produzem pH ácido. Os sabões pesados são particularmente sensíveis aos constituintes ácidos (5).
 - e. Os grupos $R-COO^-$ dos sabões pesados podem interagir e ligar-se com cátions de elevada massa molecular, como o cloreto de benzalcônio.
 - f. Sabões pesados são impróprios para emulsões de uso interno.
3. Detergentes
- a. São sais de sulfatos, sulfonatos, fosfatos e sulfosuccinatos de alquila. Dois exemplos de detergentes desse grupo, comumente utilizados em farmácia, são o lauril sulfato de sódio e dioctil sulfossuccinato de sódio (docusato de sódio).
 - b. Os detergentes são muito hidrofílicos e solúveis em água.
 - c. Eles sempre formam emulsões o/a.
 - d. Como são eletrólitos fortes, são mais estáveis aos ácidos, como os compostos fenólicos e o ácido salicílico, e não são sensíveis a altas concentrações de eletrólitos.
 - e. Devido a seus centros iônicos repelirem-se fortemente uns aos outros, os detergentes não formam barreiras firmes e intactas. Esses surfactantes, frequentemente utilizados em conjunto com emulsificantes, não iônicos secundários, como o álcool cetílico e o estearílico.
 - f. Como os sabões, os detergentes são impróprios para a preparação de emulsões de uso interno, devido a seu sabor desagradável (de sabão) e ação laxativa.

D. Surfactantes catiônicos

1. Os surfactantes catiônicos são compostos de amônio quaternário, como os cloretos de benzalcônio, de benzetônio e de cetilpiridina.
2. Eles são hidrofílicos e muito solúveis em água.
3. Esses surfactantes não são bons emulsificantes, mas são úteis como agentes antimicrobianos. Suas propriedades e seus usos como agentes antimicrobianos são discutidos no Capítulo 16, Conservantes Antimicrobianos.

E. Sólidos finamente divididos

1. Geralmente são sólidos inorgânicos hidrofílicos finamente divididos. Quando os sólidos estão em um estado muito fino de subdivisão, não são facilmente molhados por líquidos e orientam-se nas interfaces, formando uma barreira contra a coalescência. Os exemplos mais comuns desse tipo incluem argilas coloidais, como bentonita e Veegum, e hidróxidos metálicos, como o óxido de magnésio e de zinco.
2. Grandes quantidades de sólidos divididos, quando presentes em uma formulação adequada com fins terapêuticos, podem funcionar como emulsificantes se uma ordem adequada de mistura for usada. Um exemplo é a emulsificação de 25% de óleo mineral com 75% de magma de magnésia (Haley's M-O).
3. Esses sólidos geralmente não são utilizados sozinhos, mas são úteis como emulsificantes auxiliares. Uma exceção é a emulsão de magma de magnésia e óleo mineral mencionada anteriormente. Aqui, o óxido de magnésio finamente dividido de magma de magnésia serve como agente emulsificante exclusivo para o óleo mineral (9).
4. Os sólidos hidrofílicos favorecem a formação de emulsões o/a e são usados com mais frequência como emulsificantes auxiliares para esse tipo de emulsão. Há, entretanto, exemplos de sólidos hidrofílicos presentes em formulações a/o. Um exemplo é a presença dos sólidos calamina e óxido de zinco no Linimento de Calamina NF IX, uma emulsão a/o em que o oleato de cálcio é o agente emulsificante primário.
5. Sólidos hidrofóbicos finamente divididos favorecem a formação de emulsões a/o. Se uma grande quantidade desses sólidos for adicionada a um sistema em que o emulsificante primário favorece a formação de emulsões o/a, será difícil prever o tipo de emulsão do produto final. Um exemplo é a manipulação de uma emulsão oral o/a de um fármaco hidrofóbico insolúvel em água, como a sulfadiazina, com um sistema emulsificante não iônico que favorece a formação de emulsões o/a. Dependendo das condições exatas, o resultado pode ser tanto uma emulsão a/o quanto o/a. Devido às emulsões o/a serem preferidas para administração oral, a formação de emulsões a/o, nesse caso, poderia criar um problema de manipulação.

F. Surfactantes não iônicos naturais

1. Aqui estão incluídos alcoóis graxos, como o álcool estearílico e cetílico, graxas ou ceras da lã de ovelha e seus derivados, alcoóis de lanolina e colesterol, derivados de outras ceras naturais, como o espermacete, e ceras de ésteres cetílicos (espermacete sintético). Esses componentes estão disponíveis como frações de produtos naturais ou em versões sintéticas.
2. Algumas ceras naturais, como a cera da lã de ovelha, a Lanolina USP (graxa da lã, uma substância extraída a partir da lã de ovelha, que foi limpa, descolorida e desodorizada), a Lanolina Modificada USP (graxa da lã que foi processada para reduzir os conteúdos de alcoóis de lanolina livre, detergente e resíduos de pesticidas) e a Lanolina Hidratada (graxa da lã hidratada) e sua versão sintética Petrolato Hidrofílico USP são misturas complexas de óleos, ceras e emulsificantes (6). Os agentes emulsificantes purificados no Petrolato Hidrofílico são os emulsificantes não iônicos álcool estearílico e colesterol. A lanolina e a lanolina hidratada contêm misturas similares de emulsificantes naturais. Todas são capazes de absorver água para formar emulsões a/o. Isso é discutido em detalhes no Capítulo 23, Bases para pomadas.
3. Embora as frações purificadas e seus derivados sintéticos possam ser utilizados para produzir emulsões a/o, são mais usadas como emulsificantes auxiliares para estabilizar emulsões o/a quando um poderoso agente emulsificante o/a, como um detergente, está presente como emulsificante primário. Um exemplo desse sistema é a Pomada Hidrofílica USP, um creme o/a (6). Nesse produto, o lauril sulfato de sódio é o emulsificante primário, tendo o álcool estearílico como emulsificante auxiliar.

G. Surfactantes não iônicos sintéticos

1. Estes são ésteres complexos e ésteres-éteres, derivados dos polióis, óxidos de alcenos, ácidos graxos e alcoóis graxos. A porção hidrofílica dessas moléculas consiste nos grupamentos hidroxílicos livres e óxidos de etileno. A parte lipofílica apresenta longas cadeias de ácidos e alcoóis graxos. Embora seja atribuída uma designação química com base no componente

principal, são, na verdade, misturas complexas de derivados muito semelhantes. Por exemplo, o monooleato de sorbitano, também conhecido como *Span 80*, é uma mistura, mas o componente principal é o monooleato de sorbitano. O Polissorbato 80 (Tween 80) é monooleato de sorbitano polioxietileno 20; o número 20 indica que há aproximadamente 20 moles de óxido de etileno para cada mol de sorbitol e anidrido de sorbitol. Os surfactantes não iônicos mais usados incluem vários Spans, Tweens, Arlacels e Myrjs.

2. Os surfactantes não iônicos apresentam as seguintes características em comum:
 - a. São compostos neutros estáveis em uma ampla faixa de pH.
 - b. São relativamente insensíveis à presença de altas concentrações de eletrólitos.
 - c. São estáveis ao aquecimento.
 - d. Como esses compostos não possuem uma capacidade de agirem significativamente como agentes indutores de viscosidade, dependendo da relação das fases aquosa e oleosa e do ponto de fusão da fase oleosa, emulsões com tais produtos podem exigir a adição de agentes indutores de viscosidade auxiliares ou de um veículo viscoso na fase externa.
 - e. Surfactantes não iônicos são misturados em várias proporções para formar tanto emulsões a/o como o/a. A quantidade apropriada de cada emulsificante necessária para formar um tipo específico de emulsão pode ser determinada usando-se um sistema matemático chamado de sistema EHL. Esse sistema atribui valores numéricos para gorduras e óleos e para emulsificantes, com base nas quantidades relativas das porções hidrofílicas e lipofílicas presentes nas moléculas. Exemplos do cálculo e do uso do sistema EHL podem ser encontrados no Capítulo 29, Emulsões líquidas.

H. Surfactantes anfóteros ou zwitteriônicos

1. Esses surfactantes podem ser aniônicos, catiônicos ou não iônicos em solução, conforme a acidez ou o pH da água. Geralmente eles são suaves, o que torna alguns deles particularmente adequados para uso em produtos e preparações farmacêuticos.
2. Um dos surfactantes anfóteros mais utilizados em formas farmacêuticas é a Lecitina NF, uma mistura complexa de fosfatídeos, principalmente fosfatidil colina (8). Duas fontes de fosfatídeos são a gema de ovo e a soja. Esses surfactantes são utilizados principalmente como agentes dispersantes, emulsificantes e estabilizantes (10). A lecitina é frequentemente incluída em produtos injetáveis, especialmente em soluções de nutrição parenteral. Na terapêutica, a lecitina e seus derivados têm sido utilizados como surfactantes pulmonares. Ela também é um dos componentes das bicamadas dos lipossomas (3).
3. A lecitina é um componente importante do organogel de lecitina e do Pluronic (poloxâmero) (OLP). É usado como veículo transdérmico por manipuladores, para administração tópica cutânea, quando o fármaco deve ser absorvido através da pele para exercer um efeito quase imediato. O Exemplo de Prescrição 30.7, no Capítulo 30, ilustra essa aplicação.

Referências

1. Sinko PJ. Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences, 5^o ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 446–447.
2. Bummer PM. Interfacial phenomena. Em: University of the Sciences in Philadelphia, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21^o ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 280–292.
3. Bowman BJ, Ofner CM, Schott H. Colloidal dispersions. Em: University of the Sciences in Philadelphia, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21^o ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 293–318.
4. Swarbrick J, Rubino JT, Rubino OP. Coarse dispersion. Em: University of the Sciences in Philadelphia, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21^o ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 319–337.
5. Spalton LM. Pharmaceutical emulsions and emulsifying agents. Brooklyn, NY: Chemical Publishing, Inc., 1950; 4–6.
6. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP monografias. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
7. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 1151. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006; 623.
8. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Front matter—NF: Excipients. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
9. Ecanow B. Liquid medications. Em: King RE, ed. Dispensing of medications, 9^o ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 112–113.
10. Rowe R, Sheskey P, Weller P, eds. Handbook of pharmaceutical excipients, 5^o ed. Washington, DC: APhA Publications, 2005.

Corantes, Flavorizantes, Edulcorantes e Essências

Melgardt de Villiers, PhD

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Corantes
Flavorizantes e edulcorantes
Essências

I.

CORANTES

- A.** Tecnicamente, um corante é uma tintura, um pigmento ou uma substância que pode dar cor quando adicionado ou aplicado em alimentos, medicamentos, cosméticos ou no corpo humano.
- B.** Corantes são substâncias adicionadas aos medicamentos e preparações exclusivamente para transmitir a cor.
 - 1. Eles devem ser atóxicos e inativos do ponto de vista farmacológico.
 - 2. Corantes com permissão para uso geral não podem ser utilizados na área dos olhos ou em injeções, a menos que essa utilização esteja especificada na lista de corantes regulamentados (1,2).
 - 3. O uso de corantes deve seguir os regulamentos da FDA (1).
 - 4. Eles não devem ser empregados para disfarçar a má qualidade dos produtos.
- C.** Os corantes são adicionados para melhorar a aceitação de um produto ou uma preparação pelo paciente.
 - 1. O corante adicionado a uma forma farmacêutica oral quase sempre é escolhido para coincidir com ou complementar o flavorizante usado na preparação. Por exemplo, as preparações com sabor de cereja são, em geral, de cor vermelha, aquelas com sabor de laranja têm cor laranja e as com sabor de menta podem ser verdes ou brancas.
 - 2. Corantes que apresentam tonalidade semelhante à da pele podem ser adicionados em preparações tópicas para que o produto seja menos visível após aplicação.
 - 3. Corantes são importantes, pois eles são funcionais e passam informações subliminares e ocultas, além de oferecer muitos outros benefícios operacionais. O Viagra, uma pílula azul em forma de diamante, foi introduzido em 1997 e imediatamente se tornou uma sensação. Em 2002, empresas de propaganda de um produto concorrente, o Levitra, refletiram sobre a questão da cor do Viagra. As amplas pesquisas de mercado constaram que os consumidores relacionavam a cor azul com algo muito frio, relacionada ao “estar doente”. Por esse motivo, fabricantes do Levitra produziram esse medicamento com cor laranja, que é uma cor extremamente vibrante e energética.
- D.** Os corantes utilizados em formas farmacêuticas são naturais ou sintéticos.
 - 1. Duas categorias principais compõem a lista da FDA de corantes permitidos (2). Corantes certificados são produzidos pelo homem, sendo derivados principalmente do petróleo e do carvão. Exemplos são listados na Tabela 21.1. Outros corantes são “isentos” de certificação. Esses são

Tabela 21.1 Corantes aprovados para uso em medicamentos mas sujeitos à certificação de lote

Corante	Usos e restrições
FD & C Azul N° 1	Medicamentos de uso oral e de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
FD & C Azul N° 2	Medicamentos de uso oral
D & C Azul N° 4	Medicamentos de uso externo
FD & C Verde N° 3	Medicamentos em geral
D & C Verde N° 5	Medicamentos em geral, incluindo a área ao redor dos olhos
D & C Verde N° 6	Medicamentos de uso externo
D & C Verde N° 8	Medicamentos de uso externo (NE 0,01% [por peso])
D & C Laranja N° 4	Medicamentos de uso externo
D & C Laranja N° 5	Medicamentos de uso externo, incluindo antissépticos bucais (NE 5 mg/dia)
D & C Laranja N° 10 e 11	Medicamentos de uso externo
FD & C Vermelho N° 3	Medicamentos de uso oral
FD & C Vermelho N° 4	Medicamentos de uso externo
D & C Vermelho N° 17	Medicamentos de uso externo
D & C Vermelho N° 21 ao 30	Medicamentos em geral
D & C Vermelho N° 31	Medicamentos de uso externo
D & C Vermelho N° 33	Medicamentos de uso oral (dose NE 0,75 mg/dia); medicamentos de uso externo, incluindo antissépticos bucais e cremes dentais
D & C Vermelho N° 34	Medicamentos de uso externo
D & C Vermelho N° 36	Medicamentos de uso oral (dose NE 1,7 mg/dia, para medicamentos tomados por um período inferior a 1 ano; dose NE 1,0 mg/dia, para medicamentos tomados por um período superior a 1 ano); medicamentos de uso externo
D & C Vermelho N° 39	Soluções germicidas contendo sais de amônio quaternário para aplicação externa (NE 0,1% m/m do produto acabado)
FD & C Vermelho N° 40	Medicamentos em geral, incluindo a área ao redor dos olhos
D & C Violeta N° 2	Medicamentos de uso externo
FD & C Amarelo N° 5	Medicamentos de uso oral e de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
FD & C Amarelo N° 6	Medicamentos em geral
D & C Amarelo N° 7 e 8	Medicamentos de uso externo
D & C Amarelo N° 10	Medicamentos em geral com algumas modificações de usos e restrições.
D & C Amarelo N° 11	Medicamentos de uso externo

NE, não deve exceder.

Fonte: U.S. Department of Health & Human Services, U.S. Food & Drug Administration, Center for Food Safety & Applied Nutrition. Food Ingredients and Packaging. Summary of Color Additives Listed for Use in the United States in Food, Drugs, Cosmetics, e Medical Devices. <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-col2.html#table2A>; FDA Consumer Health Information/U.S. Food and Drug Administration. Dezembro 10, 2007. How Safe Are Color Additives? www.fda.gov/consumer/updates/coloradditives121007.html.

obtidos amplamente a partir de matérias-primas vegetais, animais e minerais. Exemplos como o corante de caramelo e o corante do extrato de uva estão listados na Tabela 21.2.

2. A aprovação de um corante para um determinado uso não implica a autorização para outros. Por exemplo, nenhum corante foi aprovado para uso em injetáveis (2).
3. Os corantes naturais usados em medicamentos e preparações farmacêuticas se dividem em duas categorias: pigmentos minerais e vegetais.
 - a. Exemplos de pigmentos minerais incluem o óxido de ferro vermelho, o óxido de titânio e o carvão preto. O óxido de ferro vermelho é o componente vermelho que, quando adicionado ao pó branco de óxido de zinco, fornece a cor rosa da calamina em pó. O óxido de titânio é um pigmento branco frequentemente adicionado às preparações orais ou tópicas e aos cosméticos. Também é utilizado nos revestimentos de comprimidos e nos invólucros das cápsulas para torná-las opacas.
 - b. Os pigmentos vegetais incluem índigo, açafrão e betacaroteno.
4. Corantes sintéticos
 - a. Como o nome indica, são corantes obtidos por síntese. Os primeiros corantes dessa classe foram obtidos a partir da anilina; como esta é extraída do coaltar, tal classe é frequentemente referida como pigmentos da anilina ou do coaltar.
 - b. A cor dos corantes sintéticos deve-se à presença de certos grupos insaturados na molécula denominados *grupos cromóforos*. Com frequência, a conjugação desses sistemas insaturados é

Tabela 21.2 Corantes aprovados para uso em medicamentos e isentos de certificação de lote

Corante	Usos e restrições
Alumina (Al(OH) ₃ anidro)	Medicamentos em geral
Extrato de colorau	Medicamentos de uso oral e de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
Carbonato de cálcio	Medicamentos em geral
Cantaxantina	Medicamentos de uso oral em geral
Caramelo	Medicamentos de uso oral e de uso externo
Betacaroteno	Medicamentos de uso oral e de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
Extrato de cochonilha	Medicamentos de uso oral e de uso externo em geral
Complexo de cobre – clorofilina	Dentifrícios medicamentosos; NE 0,1%
Di-hidroxiacetona	Preparações de uso externo destinados exclusivamente ou em parte para conferir cor ao corpo humano
Oxicloreto de bismuto	Medicamentos de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
Óxido de ferro sintético	Medicamentos de uso oral ou de uso externo, dose ingerida por humanos NE 5 mg/dia (como Ferro)
Ferrocianeto férrico de amônio	Medicamentos de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
Ferrocianeto férrico	Medicamentos de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
Hidróxido verde de cromo	Medicamentos de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
Óxido verde de cromo	Medicamentos de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
Guanina	Medicamentos de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
Pigmentos perolizados a base de mica	Medicamentos de uso oral NE 3%; ferro NE 55% em peso
Pirofilita	Medicamentos de uso externo
Mica	Medicamentos de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
Talco	Medicamentos em geral
Dióxido de titânio	Medicamentos em geral, incluindo a área ao redor dos olhos
Pó de alumínio	Medicamentos de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
Pó de bronze	Medicamentos de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
Pó de cobre	Medicamentos de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos
Óxido de zinco	Medicamentos de uso externo, incluindo a área ao redor dos olhos

NE, não deve exceder.

Fonte: U.S. Department of Health & Human Services, U.S. Food & Drug Administration, Center for Food Safety & Applied Nutrition. Food Ingredients and Packaging. Summary of Color Additives Listed for Use in the United States in Food, Drugs, Cosmetics, e Medical Devices. <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-col2.html#table2A>; FDA Consumer Health Information/U.S. Food and Drug Administration. Dezembro 10, 2007. How Safe Are Color Additives? www.fda.gov/consumer/updates/coloradditives121007.html.

um requerimento para a cor. A coloração ou sua intensidade podem ser alteradas pela presença de outros grupos químicos denominados *grupos auxocromos* (3).

- c. Corantes empregados em alimentos, medicamentos e cosméticos devem ser autorizados pela FDA para o devido uso, pois o *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (FD&C), de 1938, tornou a certificação de corantes de alimentos obrigatória e transferiu a autoridade para a realização de testes da USDA para a FDA. Para evitar a confusão de corantes utilizados em alimentos com aqueles fabricados para outras finalidades, três categorias de corantes certificados foram criadas:
 - (1) Alimentos, medicamentos e cosméticos (FD&C) – Corantes designados para aplicação em alimentos, medicamentos e cosméticos.
 - (2) Medicamentos e Cosméticos (D&C) – Corantes designados para uso em medicamentos e cosméticos.
 - (3) Medicamentos e cosméticos de uso externo (Externos D&C) – Corantes empregados em formas farmacêuticas de uso externo (p. ex., pomadas) e cosméticos.
- d. É importante manter-se atualizado sobre a legislação de corantes utilizados em medicamentos e preparações farmacêuticas, uma vez que mudanças ocorrem com frequência. Tal fato é ilustrado nos exemplos a seguir.
 - (1) O amaranto, antigamente designado como FD&C Vermelho nº 2, foi muito utilizado em alimentos processados e também foi o mais usado na manipulação de preparações farmacêuticas. Em 1976, foi banido para uso em alimentos, medicamentos e cosméticos.
 - (2) Para medicamentos de uso humano que contêm o FD&C Amarelo nº 5, e que são administrados por via oral, nasal, vaginal ou retal, ou destinados à utilização na área dos olhos,

Tabela 21.3**Estabilidade de alguns corantes FD&C certificados frente aos vários fatores que podem influenciar a estabilidade da cor nas preparações farmacêuticas**

Corante FD&C autorizado	Ácido	Base	Luz	Agentes redutores	Agentes oxidantes	Valor de pH ^a
FD&C Azul 1 (Azul brilhante)	Moderada	Moderada	Boa	Boa	Pobre	4,9 – 5,6
FD&C Azul 2 (Índigo carmim)	Boa	Moderada	Pobre	Moderada	Pobre	8,5
FD&C Verde 3 (Verde FCF)	Boa	Pobre	Boa	Boa	Pobre	4,2 – 5,8
FD&C Vermelho 3 (eritrosina)	Pobre	Boa	Razoável	Moderada	Razoável	7,7
FD&C Amarelo 5 (tartrazina)	Boa	Boa	Boa	Pobre	Razoável	6,8
FD&C Amarelo 6 (Amarelo Sunset FCF)	Boa	Boa	Boa	Pobre	Razoável	6,6
FD&C Vermelho 40	Boa	Boa	Boa	Pobre	Razoável	7,3

^aValores de pH de uma solução aquosa 1% (ou suspensão)Fonte: Adaptada de Booth RE, Dale JK. Compounding and dispensing information. Em: King RE, ed. Dispensing of medications, 9^o ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 397.

o rótulo deve conter a advertência: “Este produto contém FD&C Amarelo n^o 5 (tartrazina), que pode causar reações alérgicas (incluindo asma brônquica) em pessoas suscetíveis. Embora a incidência de sensibilidade na população seja baixa para o FD&C Amarelo n^o 5 (tartrazina), é frequentemente observada em pacientes que também têm hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico” (4). Essa advertência deve constar na seção de precauções do rótulo.

- (3) O rótulo dos medicamentos para uso humano de venda livre e de venda mediante apresentação da prescrição, administrados por via oral, nasal, retal ou vaginal, que contenham FD&C Amarelo n^o 6, devem declarar a presença de FD&C Amarelo n^o 6, usando essa designação (4).
- e. Os corantes podem ser afetados pelas mudanças de pH, e a maioria é suscetível a reações de oxidação ou redução. Essas mudanças podem alterar a sua solubilidade e a sua cor ou tonalidade ou, ainda, destruir por completo a sua cor. A Tabela 21.3 lista vários corantes FD&C certificados solúveis em água que estão atualmente à disposição junto a fornecedores de substâncias químicas e fármacos para manipulação. A tabela também mostra os fatores que afetam a estabilidade de cada um desses corantes (5). Tal informação é útil na seleção de um corante especial para uma dada forma farmacêutica a ser preparada.
5. Concentrações de corantes recomendadas para a preparação de medicamentos.
 - a. Concentrações adequadas de corantes podem ser mais bem determinadas experimentalmente. As seguintes recomendações podem ser úteis:
 - b. Líquidos
 - (1) A concentração de corantes necessária para fornecer uma cor satisfatória à preparação de formas farmacêuticas líquidas é tão pequena que, em geral, é mais conveniente preparar uma solução-estoque do corante e usar um conta-gotas ou uma seringa de 1 mL para medir a quantidade requerida.
 - (2) O corante pode se desenvolver com uma concentração de 0,001 a 0,0005%; a tonalidade pode resultar de uma concentração tão baixa quanto 0,0001% (3).
 - (3) Em vez de comprar corantes em pó, alguns farmacêuticos acham mais conveniente comprar corantes alimentícios em supermercados. Esses corantes pertencem à classe dos corantes FD&C aprovados e podem ser utilizados na preparação de medicamentos. Sua estabilidade na preparação, no entanto, não é muito previsível, a menos que o corante exato seja especificado no rótulo. Alguns rótulos fornecem essa informação.
 - c. Pós

A concentração de cerca de 0,1% proporcionaria uma cor pastel aos pós brancos (3). O corante deve ser incorporado utilizando o método de diluição geométrica com trituração. Corantes em pó certificados estão disponíveis como “corantes” ou “lacas”. Os corantes se dissolvem na água, sendo fabricados na forma de pós, grânulos, líquidos ou outras formas para propósitos específicos. Os pigmentos* são formas do corante insolúveis em água. Os pigmentos são mais estáveis que os corantes e são ideais para a coloração de preparações que contenham gorduras e óleos ou itens que apresentam teor de umidade insuficiente para dissolver os corantes.

*N. de T. Do inglês *lake*. São preparados pela precipitação de uma tintura solúvel com um sal metálico.

II.

FLAVORIZANTES E EDULCORANTES

- A. Embora se saiba o que são flavorizantes, essa propriedade é de difícil definição e quantificação em termos precisos, devido ao fato de englobar um conjunto de sensações que inclui sabor, odor, tato, visão e mesmo audição.
- B. A língua humana possui 10.000 papilas gustativas. Isso significa que mesmo uma sensação única, como o sabor, é de difícil descrição; embora os quatro sabores primários sejam doce, azedo, salgado e amargo, nem mesmo uma combinação desses sabores seria capaz de descrever o sabor produzido por um morango maduro ou um copo de cerveja gelada.
- C. Flavorizantes e edulcorantes são adicionados às formas farmacêuticas de uso oral para melhorar a aceitação do medicamento pelo paciente. A seleção do flavorizante é importante, pois a adesão do paciente ao tratamento pode depender do sabor do medicamento, principalmente quando se trata de pacientes pediátricos.
1. Flavorizantes podem ser adicionados para melhorar a palatabilidade ou mascarar o sabor desagradável de uma substância ativa. O sabor amargo é o menos aceito pelos pacientes, mas é o mais produzido pelos fármacos.
 2. Como os corantes, a determinação do tipo e da quantidade de flavorizante e de edulcorante é realizada de modo experimental.
 3. Quando possível, a seleção de um flavorizante deve ser realizada após uma consulta ao paciente.
 - a. A preferência por um flavorizante está relacionada à idade. Crianças tendem a preferir sabores doces, frutais ou semelhantes ao sabor de chicletes, enquanto adultos com frequência optam por sabores de chocolate, café ou caramelo e sabores licorosos.
 - b. A escolha de um sabor também depende de preferências pessoais; por exemplo, enquanto alguns pacientes gostam do sabor de chocolate, outros o detestam. Apesar de certo sabor mascarar melhor o sabor de um fármaco específico, esse não será útil se o paciente não gostar desse sabor.
 - c. Esteja ciente de que alguns pacientes associam o sabor amargo à potência e à eficácia do medicamento.
 - d. Sempre verifique junto aos pacientes as possíveis alergias a flavorizantes.
 4. Flavorizantes também são frequentemente utilizados para tornar os medicamentos saborosos para os animais. Por exemplo, para as aves, mosto, melaço, laranja, pina colada e *tutti-frutti* são considerados os melhores. Para os gatos, carne, manteiga escocesa, queijo, frango, fígado, melaço, manteiga de amendoim, salmão, sardinha e atum parecem mais adequados. Cães preferem carne, queijo, frango, fígado, *marshmallow*, melaço, manteiga de amendoim, framboesa e morango. Equinos gostam dos flavorizantes de alfafa, maçã, erva azul, caramelo, cereja, melaço e trevo. Muitos animais de estimação exóticos também preferem sabores específicos. Furões gostam de alimentos com sabor de peixe, frutas e melaço, enquanto gerbos, iguanas e coelhos preferem o sabor de frutas ou vegetais (6).
- D. É vantajoso conhecer as correlações entre as características de certos compostos químicos e os quatro tipos de sabores primários.
1. O sabor azedo é resultante da presença de íons H^+ , sendo proporcional à concentração hidrogênioica e à solubilidade da substância (3). Portanto, ácidos e fenóis, em geral, apresentam sabor azedo, mas taninos, alumes e lactonas também são relatados como tendo essa característica (3).
 2. Sabores salgados são associados à presença de compostos inorgânicos ou iônicos de baixa massa molecular, como cloreto de sódio (também chamado de sal), cloreto de amônio, gluconato de potássio e salicilato de sódio.
 3. Quando um dos íons do sal apresenta elevada massa molecular, como o cloridrato de difenidramina, o sabor é quase sempre amargo. Bases livres e amidas, como cafeína, anfetamina e codeína, também apresentam sabor amargo.
 4. O sabor doce é associado com mais frequência à presença de compostos poli-hidroxilados de baixa massa molecular, como sacarose, sorbitol e manitol, mas outros grupamentos químicos também podem conferir sabor doce intenso à substância. A presença de imidas, como na sacarina, e combinações de aminoácidos, como a do aspartame e alguns açúcares clorinados, como a sucralose, produzem sabor muito doce; essas relações estrutura-atividade são imprevisíveis, e, de fato, esses compostos, muito empregados como adoçantes, foram descobertos por acaso.
 5. A presença de insaturações em compostos orgânicos pode produzir sabor azedo e picante (3).
- E. Métodos de melhoria do sabor de preparações de uso oral (3,7)
1. Mistura
 - a. Misturas de flavorizantes com frequência produzem melhorias no sabor. Por exemplo, o Espírito de Laranja, que será ilustrado posteriormente, é uma mistura que proporciona sabor agradável.

- b. Tente selecionar um flavorizante que se misture ou que possa ser associado ao sabor do fármaco. Melhorias adicionais podem ser obtidas pelo emprego de edulcorantes ou flavorizantes complementares.
 - (1) O sabor de um fármaco azedo é melhorado com a adição de flavorizantes cítricos ou frutais mais a adição de um edulcorante.
 - (2) Antiácidos são frequentemente associados ao sabor de menta, sendo, portanto, uma boa escolha para a preparação. O sabor será melhorado pela adição de um edulcorante.
 - (3) O sabor amargo pode ser melhorado pela adição de um flavorizante salgado, doce ou azedo.
- 2. Mascaramento
 - a. Para encobrir o sabor do medicamento, adicione um flavorizante e/ou edulcorante cujo sabor seja mais intenso e duradouro que o do fármaco. Hortelã-pimenta, gualtéria (salicilato de metila) e alcaçuz são exemplos de compostos que servem para tal propósito.
 - b. O aumento da concentração de flavorizantes ou edulcorantes eleva a intensidade do sabor.
- 3. Físicos
 - a. Devido à solubilidade ser requisito para a sensação de sabor, o sabor desagradável de um fármaco pode ser evitado pelo emprego de uma forma insolúvel ou pela precipitação da solução, alterando-se o pH ou o sistema solvente da formulação.
 - b. Óleos podem ser emulsificados; por exemplo, as emulsões de óleo de rícino são muito mais palatáveis do que o próprio óleo.
 - c. Um veículo viscoso pode ser empregado para reduzir o contato do fármaco com as papilas gustativas.
- 4. Químicos

Os métodos químicos são mais usados na produção de fármacos. Nesse caso, eles podem ser complexados ou um pró-fármaco ser sintetizado, por exemplo.
- 5. Métodos fisiológicos
 - a. A adição de quantidades extremamente pequenas de agentes anestésicos pode ser realizada. Exemplos incluem mentol, óleo de hortelã-pimenta e fenolato de sódio.
 - b. A preparação pode ser tornada efervescente ou o paciente pode ser orientado para tomar o medicamento com uma bebida carbonatada. O dióxido de carbono anestesia as papilas gustativas.
 - c. A preparação pode ser armazenada no refrigerador. O frio reduz o sabor desagradável e anestesia as papilas gustativas.
- 6. Alguns sabores também são sugeridos para classes específicas de fármacos (7): para antibióticos, cereja, *maple*, abacaxi, laranja; para anti-histamínicos, damasco, cereja, canela, uva e mel; para descongestionantes e expectorantes, anis, damasco, doce de manteiga e cereja, e para soluções de eletrólitos e geriátricas, cereja, uva, e lima-limão (8). Menta e *marshmallow* são os melhores flavorizantes para fármacos de sabor metálico, como o ibuprofeno.

F. Edulcorantes

- 1. A Tabela 21.4 fornece os itens listados como edulcorantes na USP 30/NF 25 (9). Embora tal lista seja representativa, não contém todos os edulcorantes usados em alimentos, medicamentos e preparações farmacêuticas. O *Handbook of Pharmaceutical Excipients* lista e descreve uma série de outros compostos utilizados pelos fabricantes e farmacêuticos (10). O *Food Chemicals Codex (FCC)* também é uma boa fonte de informação. Em 2007, ele foi adquirido pela USP, do Medicine Institute; a partir de 2008, uma nova edição será publicada a cada dois anos. Alguns edulcorantes naturais, como pó de estévia, estão disponíveis a partir de produtos farmacêuticos e em lojas de alimentos.
- 2. As propriedades desejáveis dos edulcorantes são: ser inodoro e incolor, solúvel em água em concentração suficiente para produzir o sabor doce sem deixar sabor residual, ser quimicamente estável à temperatura ambiente e em uma ampla faixa de pH, não ser carcinogênico ou tóxico. O poder adoçante de alguns edulcorantes em relação ao açúcar é demonstrado na Tabela 21.5.
- 3. Compostos poli-hidroxilados

Notas: As solubilidades e descrições fornecidas nesta seção são extraídas de *Remington's Science and Practice of Pharmacy* (3) *The Merck Index* (11) e outras referências. Como observado nos capítulos anteriores da Parte 4, este texto usa a convenção de primeiras letras maiúsculas para artigos oficiais da USP-NF e primeiras letras minúsculas para as substâncias químicas.

 - a. Sacarose NF
 - (1) Descrição: pó ou cristais brancos ou incolores; é inodora, de sabor doce e neutra ao papel de tornassol.
 - (2) Solubilidade: 1 g/0,5 mL de água, 170 mL de etanol, menos do que 0,2 mL em água fervente.

Tabela 21.4**Excipientes USP e NF classificados como flavorizantes, aromas e edulcorantes**

Flavorizantes e aromas	Agentes edulcorantes
Acetato de etila	Acessulfame de potássio
Água de rosa	Açúcar, compressível
Anetol	Açúcar de confeitiro
Benzaldeído	Aspartame
Espírito de hortelã-pimenta	Aspartame e acessulfame
Etil vanilina	Dextratos
Glutamato monossódico	Dextrose
Hortelã-pimenta	Eritritol
Lactitol	Excipiente de dextrose
Maltol	Forte sacarina
Mentol	Frutose
Óleo de amêndoas	Galactose
Óleo de hortelã-pimenta	Maltitol
Óleo de rosa	Maltose
Salicilato de metila	Manitol
Sódica timol	Sacarina
Vanilina	Sacarina cálcica
	Sacarose
	Solução de sorbitol
	Sorbitol
	Sucralose
	Tagatose
	Xarope

Fonte: The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Front matter–NF: Excipients. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.

- (3) Disponível como pó ou cristais e na forma de xarope (Xarope NF, descrito no Capítulo 22, Veículos para preparações líquidas) e como Açúcar de Confeitiro NF, que é constituído de uma mistura de sacarose 96% com amido de milho na forma de um pó branco e fino (12).

b. Sorbitol NF

- (1) Descrição: flocos, grânulos ou pó branco; higroscópico, inodoro e neutro ao papel de tornassol.
- (2) Solubilidade: 1 g/0,45 mL de água, ligeiramente solúvel em etanol.
- (3) Poder adoçante: aproximadamente 0,5–0,7 vezes ao da sacarose (13).
- (4) Disponível como pó ou Solução de Sorbitol 70% USP (descrito no Capítulo 22, Veículos para preparações líquidas).

Tabela 21.5**Poder adoçante de alguns edulcorantes**

Edulcorante	Poder adoçante relativo ao açúcar
Sorbitol	0,5%–0,7%
Manitol	0,7%
Sacarina	60 mg (equivale a 30 g)
Sacarina sódica	300%
Aspartame	180%
Estévia	200%
Sucralose	600%
Maltitol	90%

Fonte: Reilly WJ. Pharmaceutical necessities. Em: University of the Sciences in Philadelphia, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21st ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 1060–1069; Murphy DH. A practical compendium on sweetening agents. Am Pharm 1983; 23: 32–37; Cardello HMAB, Da Silva MAPA, Damasio MH. Measurement of the relative sweetness of stevia extract, aspartame and cyclamate/saccharin blend as compared to sucrose at different concentrations. Plant Foods Hum Nutr 1999; 54(2): 119–130.

- (5) Quando misturado vigorosamente com polietilenoglicol (p. ex., PEG 300 ou 400), um gel hidrossolúvel e ceroso, apresentando ponto de fusão entre 35 e 40°C, é formado (10).
- c. Manitol USP**
- (1) Descrição: grânulos ou pó cristalino, branco; inodoro e neutro ao papel de tornassol.
- (2) Solubilidade: 1 g/5,5 mL de água, 83 mL de etanol e 18 mL de glicerina.
- (3) Poder adoçante: aproximadamente 0,7 vezes ao da sacarose, produz sensação de suavidade na boca (13).
- (4) Para produtos ou preparações não estéreis, o manitol é disponível na forma de pó ou grânulos. Também está disponível como uma preparação injetável estéril, em concentrações variando entre 5 e 25%, que é usada no tratamento da oligúria e de pressões intracranianas e intraoculares elevadas. As incompatibilidades dessas soluções podem ser encontradas em uma edição atual do *The Handbook of Injectable Drugs*.
- (5) O manitol é um isômero do sorbitol e, enquanto este último é higroscópico, o manitol não sorvem água mesmo em umidades relativas elevadas (10).
- 4. Sacarina e compostos relacionados**
- a. Sacarina NF**
- (1) Descrição: pó ou cristais brancos e inodoros; soluções ácidas ao papel tornassol (pH 2,0).
- (2) Solubilidade: 1 g/290 mL de água, 31 mL de etanol, 25 mL de água fervente, 50 mL glicerina.
- (3) Poder adoçante: aproximadamente 500 vezes maior que a sacarose em soluções diluídas, com doçura detectável na concentração de 1:100.000 (11). Sessenta miligramas equivalem ao poder adoçante de 30 gramas de sacarose.
- (4) Disponível em pó, a sacarina é usada na concentração de 0,02 a 0,5% (10).
- b. Sacarina Sódica USP (também conhecida como sacarina solúvel)**
- (1) Descrição: pó ou cristais brancos e inodoros; a forma di-hidratada efloresce; o pH de uma solução a 10% é relatado ser 6,6 (10).
- (2) Solubilidade: 1 g/1,5 mL de água, 50 mL de etanol, 3,5 mL de propilenoglicol.
- (3) Poder adoçante: cerca de 300 a 500 vezes maior que o produzido pela sacarose em soluções diluídas (11,13). A presença de sabor residual amargo é perceptível em concentrações moderadas a elevadas (13); aproximadamente 25% das pessoas que usam a sacarina sódica em concentrações normais notam um sabor metálico (10).
- (4) Disponível em pó puro e como o produto manufaturado Sweet 'N Low, que contém dextrose, cremor de tártaro e silicato de cálcio como antiaglutinante e regulador de fluxo. A Sweet 'N Low está disponível em embalagens de dose única, bem como em embalagens a granel e frascos de 240 mL. Ela também vem em comprimidos, cada um pesando 1/4 de grão ou cerca de 65 mg. Os comprimidos vêm em um prático dispensador com 200 unidades. Um produto oficial da USP, a Solução Oral de Sacarina de Sódio, apresenta pH na faixa de 3,0–5,0 (14).
- (5) A sacarina sódica possui a vantagem de ter alta solubilidade em água. Em soluções orais e xaropes, ela é usada em uma faixa de concentração de 0,04 a 0,6%. É estável em condições normais de manipulação, armazenamento e uso. Ela funciona sinergicamente com outros edulcorantes, como o aspartame e os ciclamatos (10).
- c. Sacarina Cálcica USP**
- (1) Descrição: pó ou cristal branco e inodoro.
- (2) Solubilidade: 1 g/2,6 mL de água, 4,7 mL de álcool.
- (3) Poder adoçante: aproximadamente 300 vezes maior ao da sacarose quando em solução diluída (3).
- (4) Disponível em pó.
- (5) A sacarina cálcica tem a vantagem de ter boa solubilidade em água e álcool, sendo usada facilmente tanto em xaropes quanto em elixires.
- d. Desde 1974, quando estudos realizados pela Canadian Health Protection Branch sobre o aparecimento de tumor de bexiga induzido pela sacarina em ratos foram publicados, surgiram controvérsias sobre a segurança dessa substância. Produtos industrializados que contenham sacarina devem apresentar uma advertência quanto à possível carcinogenicidade do composto. Em geral, é aceito que, em quantidades moderadas, a sacarina é segura para consumo humano. A Joint Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO) Expert Committee on Food Additives recomenda 2,5 mg/kg como sendo uma quantidade diária aceitável de sacarina ou de seu sal (8).**
- 5. Aspartame NF**

- a. O aspartame é uma associação química de dois aminoácidos, o ácido L-aspártico e a L-fenilalanina na forma de metiléster. Ambos são encontrados nas proteínas de alimentos de consumo diário e, isoladamente, não produzem sabor doce (13).
 - b. Descrição: pó branco e inodoro. O pH de uma solução a 0,8% é de 4,5–6,0 (10). O aspartame está disponível como pó puro e como um produto industrializado da Equal, que contém dextrose e maltodextrina como diluentes e para melhorar suas propriedades de fluxo.
 - c. Solubilidade: levemente solúvel em água, 1 g/100 mL, com aumentada solubilidade em soluções ácidas (13); levemente solúvel em álcool (10). Diluentes ou outros excipientes em produtos comerciais podem proporcionar uma solubilidade aquosa ainda mais limitada.
 - d. Poder adoçante: o aspartame é aproximadamente 180 vezes mais doce que a sacarose (13,15). Apresenta efeito sinérgico quando combinado com outros edulcorantes como a sacarina (10).
 - e. O aspartame não é estável quando exposto ao calor (p. ex., esterilização pelo calor, cozimento em forno).
 - f. Devido ao aspartame conter fenilalanina, não deve ser usado por fenilcetonúricos (pessoas com incapacidade hereditária de metabolizar a fenilalanina).
6. Acessulfame de Potássio NF
- a. Descrição: pó cristalino, incolor e inodoro que apresenta boa estabilidade tanto no estado sólido quanto em solução aquosa; pH 3–3,5 (10). Está disponível tanto como pó puro quanto na forma de produtos industrializados com nomes de Sunette/Sweet One, que contém dextrose, cremor de tártaro e silicato de cálcio, como agente antiaglutinante e regulador de fluxo.
 - b. Solubilidade: solúvel em água, 1 g/3,7 mL, mas apenas 1 g/1.000 mL de álcool (10).
 - c. Poder adoçante: um agente edulcorante intenso, 180–200 vezes mais doce que o açúcar (10).
 - d. Os críticos do uso do acessulfame de potássio dizem que o produto químico pode ser cancerígeno, embora tais alegações tenham sido rejeitadas pela U.S. FDA (16).
7. Sucralose NF
- a. A sucralose é um edulcorante de alta intensidade, não nutritivo, obtido por meio da cloração da sacarose, resultando na substituição de três grupos hidroxilas (–OH) por átomos de cloro (Cl) na molécula de sacarose (11).
 - b. Descrição: pó branco cristalino de fluxo livre. O produto manufaturado Splenda contém maltodextrina e dextrose como diluentes, para conferir ao pó melhores propriedades de fluxo e um volume de medida semelhante ao do açúcar de mesa.
 - c. Solubilidade: solúvel em água (17).
 - d. Poder adoçante: em média, é cerca de 600 vezes mais doce que o açúcar (17).
 - e. Ao determinar a segurança da sucralose, a FDA revisou os dados de mais de 110 estudos em seres humanos e em animais. Não foram encontrados efeitos tóxicos, e a aprovação da FDA é baseada na conclusão de que a sucralose é segura para consumo humano (18).
8. Maltitol NF
- a. O maltitol é um álcool de um açúcar (um poliol) utilizado como substituto do açúcar (19,20).
 - b. Ele é usado para substituir o açúcar de mesa, pois tem menos calorias (maltitol = 2,1 calorias por grama; açúcar, 4,0 calorias por grama), não ocasiona cárie dentária e tem um efeito um pouco menor sobre a glicose sanguínea.
 - c. O maltitol é único, pois não só tem sabor de açúcar, como também atua como tal e fornece massa ou volume semelhante ao açúcar. Por isso, é usado de modo intercambiável como substituto do açúcar.

G. Flavorizantes

1. A Tabela 21.4 fornece os artigos usados como flavorizantes e aromas listados na USP 30/NF 25 (9).
 - a. Embora essa lista seja representativa dos agentes mais utilizados, ela não é uma lista muito completa de flavorizantes usados em alimentos, medicamentos e outras preparações farmacêuticas.
 - b. O *Remington's The Science and Practice of Pharmacy* tem uma lista mais completa de agentes flavorizantes e traz monografias de vários compostos utilizados pelos fabricantes e farmacêuticos (3). O *Food Chemicals Codex* também oferece ampla informação sobre esses agentes.
2. Uma grande variedade de concentrados de flavorizantes está disponível em inúmeras fontes.
 - a. Fornecedores de substâncias químicas e fármacos são uma boa fonte de flavorizantes. Catálogos de algumas dessas empresas contêm longas listas desses agentes, algumas empresas ainda oferecem flavorizantes especiais, como o de carne, fígado e peixe, que são destinados à manipulação de produtos para animais. Alguns dos concentrados indicam que eles podem ser usados em concentrações de 0,2 a 0,5%.

- b. Lojas de produtos alimentares, incluindo supermercados e lojas especializadas em produtos para panificação e doces, são outra fonte de flavorizantes.
- c. Alguns fornecedores farmacêuticos também são especializados em comercializar flavorizantes e aromas para a manipulação. Uma dessas empresas é LorAnn Oil (<http://www.lorannoils.com/>).
- 3. Muitos flavorizantes são disponibilizados como óleo (p. ex., óleo de limão, óleo de laranja) ou como soluções alcoólicas concentradas. Se o óleo for empregado em uma preparação aquosa, ele deve ser primeiro solubilizado em etanol, glicerina, propilenoglicol ou outro solvente similar aprovado para uso oral.
- 4. Misturas de flavorizantes com frequência melhoram o sabor das preparações. Dois exemplos são o Espírito de Laranja NF e a Tintura Cardamomo NF. A seguir a fórmula do Espírito de Laranja NF é apresentada (12):

Óleo de laranja	200 mL
Óleo de limão	50 mL
Óleo de coriandro	20 mL
Óleo de anis	5 mL
Álcool suficiente para fazer uma quantidade de	1.000 mL

III. ESSÊNCIAS

- A. Os aromas podem ser adicionadas em preparações tópicas para melhorar seu apelo estético.
- B. Como já foi dito, a Tabela 21.4 fornece os artigos listados como flavorizantes e essências na USP 30/NF 25 (9).
- C. Dois aromas prontamente disponíveis são
 - 1. Salicilato de Metila NF, que é o óleo sintético da gualtéria.
 - 2. Essência de rosas, disponível em várias formas.
 - a. As formas oficiais são o Óleo de Rosas NF, que é um líquido incolor ou amarelado, e a Água de Rosas Forte NF, uma solução saturada de Óleo de Rosas em água. A Água de Rosas Forte pode ser diluída com volume igual de Água Purificada para produzir a Água de Rosas (12).
 - b. Os fornecedores de matérias-primas farmacêuticas também possuem essências de rosas como óleo de rosas artificial e/ou fluido de rosas solúvel.
- D. Como discutido anteriormente, alguns fornecedores são especializados no comércio de flavorizantes e aromas para manipulação.

Referências

- U.S. Department of Health & Human Services, U.S. Food & Drug Administration, Center for Food Safety & Applied Nutrition. Food ingredients and packaging. Summary of color additives listed for use in the United States in food, drugs, cosmetics, and medical devices. <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-col2.html#table2A>.
- FDA Consumer Health Information/U.S. Food and Drug Administration. December 10, 2007. How Safe Are Color Additives? www.fda.gov/consumer/updates/coloradditives121007.html.
- Reilly WJ. Pharmaceutical necessities. Em: University of the Sciences in Philadelphia, ed. Remington: the science and practice of pharmacy, 21^o ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 1060–1069.
- 21CFR201.20.Title 21,Volume 4. Revised as of April 1, 2002. Declaration of presence of FD&C Yellow No. 5 and/or FD&C Yellow N^o 6 in certain drugs for human use.
- Booth RE, Dale JK. Compounding and dispensing information. Em: King RE, ed. Dispensing of medications, 9th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co.,1984; 397.
- Allen LV, Jr. Veterinary compounding. Secundum Artem. 7(2): http://www.paddocklabs.com/forms/secundum/volume_7_2.pdf.
- Roy GM. Taste masking in oral pharmaceuticals. Pharm Technol 1994; 18: 84–99.
- Ecanow B. Liquid medications. In: King RE, ed. Dispensing of medications, 9^o ed. Easton, PA: Mack Publishing Co.,1984; 126–127.
- The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Front matter-NF: Excipients. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
- Rowe R, Sheskey P, Weller P, eds. Handbook of pharmaceutical excipients, 5^o ed. Washington, DC: APhA Publications, 2005.
- O'Neil MJ, ed. The Merck index, 13^o ed. Rahway, NJ: Merck & Co., Inc., 2001.
- The United States Pharmacopeial Convention, Inc. NF monografias. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
- Murphy DH. A practical compendium on sweetening agents. Am Pharm 1983; 23: 32–37.
- The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP monografias. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
- Cardello HMAB, Da Silva MAPA, Damasio MH. Measurement of the relative sweetness of stevia extract, aspartame and cyclamate/saccharin blend as compared to sucrose at different concentrations. Plant Foods Hum Nutr 1999; 54(2): 119–130.
- Kroger M, Meister K, Kava R. Low-calorie sweeteners and other sugar substitutes: A review of the safety issues. Compr Rev Food Sci Food Safety 2006; 5(2): 35–47.
- Grice HC, Goldsmith LA. Sucralose—an overview of the toxicity data. Food Chem Tox 2000; 238: S1–6.
- Whitmore A. FDA talk paper. FDA approves new high-intensity sweetener sucralose. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00859.html>.
- Heume M, Rapaille A. Versatility of maltitol in different forms as a sugar substitute. Em: Grenby TH, ed. Advances in sweeteners. New York: Springer Publishing Co,1996; 85–108.
- Kato K, Moskowitz AH. Maltitol. Food Sci Technol 2001; 112(Alternative Sweeteners): 283–295.

Veículos para Preparações Líquidas

Melgardt de Villiers, PhD

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Introdução

Veículos para preparações líquidas orais

Veículos para preparações líquidas tópicas

I.

INTRODUÇÃO

- A.** Um veículo para uma forma farmacêutica líquida pode ser um solvente farmacêutico, uma solução, uma emulsão ou uma suspensão.
- B.** As propriedades do veículo dependem da via de administração da preparação e do tipo de sistema solvente. As definições e as descrições dos solventes farmacêuticos são fornecidas no Capítulo 15. Os vários tipos de preparações líquidas, como xaropes, elixires, espíritos, suspensões e emulsões são descritos nos Capítulos 27 a 29, os quais discutem cada tipo forma farmacêutica líquida individualmente. Os ingredientes utilizados nos veículos líquidos são descritos nos Capítulos 15 a 21.
- C.** Este capítulo aborda as propriedades gerais dos veículos para os produtos líquidos orais e tópicos, além de fornecer descrições e exemplos desses veículos. Para facilitar, as informações contidas neste capítulo são divididas em duas seções: veículos para uso oral e veículos para uso tópico.
- D.** Como observado nos capítulos da Parte 4, este texto usa a convenção das primeiras letras maiúsculas para artigos oficiais da USP-NF e primeiras letras minúsculas para palavras que designam substâncias químicas ou preparações genéricas.

II.

VEÍCULOS PARA PREPARAÇÕES LÍQUIDAS ORAIS

A. Restrições

1. Recém-nascidos (até 1 mês de vida): adicione apenas o essencial.
 - a.** O álcool e os conservantes não devem ser adicionados. Os órgãos e sistemas enzimáticos dos recém-nascidos não estão totalmente desenvolvidos e não metabolizam o álcool e os conservantes de forma eficiente (1–5).
 - b.** Como corantes, edulcorantes e flavorizantes são necessários, eles também devem ser evitados.
 - c.** Soluções hipertônicas não devem ser utilizadas, como xaropes concentrados, sorbitol 70%, entre outras. O trato gastrointestinal (GI) dos recém-nascidos é delicado; há relatos de danos causados pela administração de soluções hipertônicas (6–8).
 - d.** Um gel de metilcelulose 1% livre de conservantes é um veículo líquido adequado para essa faixa etária.
2. Crianças: deve-se avaliar com base na idade; lactentes são, obviamente, mais sensíveis que crianças de 6 anos.

- a. Pouco ou nenhum uso de álcool (1,2). Em termos práticos, isso significa utilizar a quantidade mínima de álcool que é absolutamente necessária, por questões de solubilidade, no preparo de uma solução; não use o álcool como conservante quando existirem alternativas.
- (1) As recomendações da Food and Drug Administration para o uso de álcool nas crianças são discutidas na seção sobre o álcool do Capítulo 15, Solventes farmacêuticos e agentes solubilizantes.
- (2) A American Academy of Pediatrics Committee on Drugs tem recomendado que a quantidade de etanol contida em uma única dose de um medicamento ou uma preparação não deve ser capaz de produzir uma concentração no sangue superior a 25 mg/100 mL. O artigo publicado por essa entidade, "O etanol em preparações líquidas destinadas a crianças" (*Ethanol in Liquid Preparations Intended for Children*), fornece as equações e as tabelas de valores que permitem aos médicos e farmacêuticos calcular os volumes e concentrações de preparações que contenham álcool, que resultarão em concentrações sanguíneas seguras das crianças (1). Um exemplo da utilização dessa equação pode ser visto no Exemplo de prescrição 31.2, no Capítulo 31.
- (3) O teor de álcool pode ser minimizado, mesmo para fins de solubilidade, com a adição de um solvente menos tóxico como a glicerina. Por exemplo, em uma fórmula recomendada para um elixir de fenobarbital, o teor de álcool é reduzido pela adição de glicerina. Tal procedimento é ilustrado no Exemplo 37.5 e Tabela 37.7, no Capítulo 37, Compatibilidade e estabilidade de fármacos e medicamentos.
- b. Os conservantes não são contraindicados, porém, especialmente para lactentes, devem ser usados apenas quando necessário. Em alguns casos, o uso de refrigeração e um prazo de validade curto podem substituir um conservante. Se isso for preparado, o responsável deve compreender a importância das condições de armazenagem adequadas e os riscos associados à administração de uma preparação fora do prazo de validade.
- 3. Pacientes com restrições baseadas em alergias ou condições médicas ou fisiológicas.
 - a. Diabéticos: preparações sem açúcar, álcool apenas se necessário e nunca com antidiabéticos orais, como a clorpropamida, o que pode ocasionar uma reação do tipo dissulfiram.
 - b. Pacientes em uma dieta cetogênica: preparações isentas de carboidratos, incluindo a maltodextrina (9), que é um espessante usado em muitos adoçantes sem açúcar.
 - c. Pacientes com sonda nasogástrica: sem restrições, mas não há necessidade de adicionar agentes auxiliares, como flavorizantes, edulcorantes e corantes.
 - d. Pacientes alcoólatras ou que usam fármacos que produzem uma reação do tipo dissulfiram: preparações isentas de álcool.

B. Veículos líquidos preparados na farmácia

- 1. Antigamente, muitas farmácias, em particular as hospitalares, preparavam seus próprios veículos para a manipulação de formas farmacêuticas líquidas orais. Nas últimas décadas, muitos desses veículos tornaram-se disponíveis comercialmente. Eles devem ser utilizados sempre que possível, pois são preparados com base em formulações previamente testadas, apresentam prazos de validade quase sempre mais longos e são fabricados com controles de processo difíceis de realizar na maioria das farmácias. Muitos desses veículos comerciais são descritos posteriormente na Seção II.C.
- 2. Em algumas situações, a preparação de um veículo líquido em farmácia é necessário. Exemplos incluem os seguintes:
 - a. Quando existirem requisitos especiais de formulação. Esses podem incluir veículos isentos de conservantes ou hidratos de carbono, veículos que requerem uma osmolaridade muito baixa ou um valor de pH particularmente baixo ou alto, e veículos que atendam as preferências do paciente quanto ao sabor, aos componentes ou à consistência.
 - b. Quando um veículo é necessário imediatamente e a farmácia não tem o produto comercial em estoque.
 - c. Quando um veículo encontra-se temporariamente indisponível no fabricante.
- 3. A seguir, são descritos alguns veículos que podem ser preparados em farmácia, quando necessário. Alguns podem ser personalizados e preparados com ou sem conservantes, álcool, aromas e edulcorantes. O primeiro grupo de veículos contém sacarose, o segundo inclui veículos e componentes livres de açúcar e a seção final apresenta um veículo oral líquido anidro. Quando um veículo é descrito em uma monografia USP/NF, a técnica de manipulação pode ser encontrada em um compêndio oficial, incluindo a USP *Pharmacists' Pharmacopeia*.
- 4. Veículos orais contendo sacarose
 - a. Xarope NF (*Xarope Simples*) (10)

- (1) Esta solução saturada de sacarose em água é altamente hipertônica. É uma solução a 85% m/v ou 65% m/m de sacarose em água. Sua densidade é 1,3.
- (2) Tem a seguinte fórmula (10):

Sacarose	85 g
Água purificada, quantidade suficiente para fazer	100 mL

Essa solução é mais facilmente preparada pela adição da sacarose na água fervente, mas a monografia NF descreve um método de percolação que não usa calor. Se calor for usado, deve-se ter cuidado e impedir a caramelização da sacarose.

- (3) Quando preparado corretamente, o Xarope NF é uma solução saturada que se autoconserva. No entanto, se for diluído de alguma maneira, permitirá o crescimento de fungos e bactérias. Quando o xarope for diluído durante a manipulação, deve-se adotar precauções como o armazenamento sob refrigeração ou adição de conservantes. A monografia NF afirma que o produto deve conter um conservante, a menos que ele seja utilizado logo após a preparação (10). O xarope apresenta pH na faixa de 5 a 7.
- (4) É disponibilizado por fornecedores de produtos farmacêuticos, geralmente sendo conservado com benzoato de sódio ou sorbato de potássio. O conservante parabeno-propilenoglicol descrito no Capítulo 16 também é aceito.
- (5) O xarope pode ser diluído para resultar em veículos líquidos de diversas concentrações; outros adjuvantes, como os flavorizantes, podem ser adicionados. É mais útil para a manipulação de soluções orais do que de suspensões, pois não fornece um sistema estruturado útil para suspender partículas em uma suspensão.

b. Xarope de Ácido Cítrico

- (1) Esse xarope, também conhecido como xarope de limão, antigamente era oficial na USP. Contém 1 g de ácido cítrico dissolvido em 1 mL de água purificada, 1 mL de tintura de limão e xarope suficiente para fazer 100 mL de preparação (11). Outros flavorizantes artificiais de frutas podem ser utilizados no lugar da tintura de limão.
- (2) É útil quando um veículo com um pH ácido é necessário, como para os fármacos que necessitam de um veículo ácido por questões de estabilidade ou solubilidade. Apresenta pH de cerca de 2,5.
- (3) Como o Xarope NF, o xarope de ácido cítrico é uma solução de sacarose saturada a qual é hipertônica e que se autoconserva, a menos que seja diluída. Benzoato de sódio e sorbato de potássio são conservantes úteis para essa preparação.

c. Veículo para Solução Oral NF (10)

- (1) Trata-se de um veículo à base de açúcar, que é destinado à fabricação de soluções orais. Como o xarope, não é apropriado para preparar suspensões, um vez que não contém os ingredientes que fornecem a estrutura útil para suspender as partículas. Ele contém tanto um sistema conservante como um agente tamponante para manter o pH entre 4 e 5, o qual é favorável para a manutenção da estabilidade de muitos fármacos. Esse veículo apresenta uma composição semelhante ao veículo comercial Ora-Sweet.
- (2) A fórmula oficial contém (10):

Sacarose	80 g
Glicerina	5 g
Sorbitol	5 g
Fosfato de sódio dibásico	120 mg
Ácido cítrico mono-hidratado	200 mg
Sorbato de potássio	100 mg
Metilparabeno	100 mg
Água purificada, quantidade suficiente para fazer	100 mL

O veículo pode ser preparado da seguinte forma: coloque cerca de 30 mL de água purificada em um béquer que tenha sido pré-calibrado em 100 mL. Aqueça a água até 70° a 75°C. Adicione a glicerina e o metilparabeno e agite até que o metilparabeno seja dissolvido. Adicione fosfato de sódio dibásico, ácido cítrico, sorbato de potássio e sorbitol no béquer e homogeneíze. Aos poucos, adicione a sacarose sob agitação até que ela seja completamente dissolvida. Retire o béquer do aquecimento e deixe a solução esfriar. Adicione água purificada até a marca de calibração e homogeneíze bem. Verifique o pH da solução e ajuste-o, se necessário, na faixa de 4 a 5 (10).

- (3) A monografia NF orienta para acondicionar essa preparação em um recipiente fechado, resistente à luz e armazenar a temperatura ambiente controlada; sob essas condições, é recomendado um prazo de validade de 6 meses (10).
- (4) O Veículo para Solução Oral, às vezes em combinação com o Veículo para Suspensão Oral NF (ver Seção B.5.C. [4] deste capítulo), é um componente de muitas preparações líquidas orais USP manipuladas.

d. Veículo para Suspensão Estruturado NF (10)

- (1) Esse veículo tem a vantagem de incluir um sistema conservante e tamponante, e a goma xantana, um ingrediente que confere alguma estrutura e o torna útil como veículo para o preparo de suspensões. Sua desvantagem é que é mais difícil preparar do que os veículos a base sacarose.
- (2) A fórmula abaixo é oficial na NF 25 (10).

Sorbato de potássio	150 mg
Goma xantana	150 mg
Ácido cítrico, anidro	150 mg
Sacarose	20 g
Água purificada, quantidade suficiente para fazer	100 mL

Para a sua preparação, o emprego de um agitador magnético com aquecimento é útil, embora não seja essencial. Coloque o sorbato de potássio em um béquer pré-calibrado em 100 mL e adicione 50 mL de água purificada para dissolvê-lo. Utilize agitação magnética ou manual para criar um vórtice e, lentamente, peneire a goma xantana na solução. Usando o calor mínimo (cerca de 45°C), adicione o ácido cítrico e a sacarose e agite até dissolvê-los e obter uma mistura homogênea. Adicione água purificada até a marca de calibração e homogeneíze.

- (3) A monografia NF orienta para acondicionar essa preparação em um recipiente fechado e resistente à luz, e armazenar a temperatura ambiente controlada, evitando o congelamento; nessas condições, um prazo de validade de 30 dias é recomendado. Sendo uma suspensão, deve-se instruir o usuário que agite bem antes de usar (10).

e. Xaropes flavorizados com produtos naturais

- (1) Vários outros xaropes contendo sacarose são oficiais na NF. Estes incluem Xarope de Acácia, Xarope de Cereja, Xarope de Chocolate, Xarope de Laranja e Xarope de Bálsamo-de-Tolu. Visto que esses xaropes contêm sucos naturais e flavorizantes como ingredientes, são melhores para consumo quando recentemente preparados. Por exemplo, a monografia para o Xarope de Laranja adverte que ele não deve ser utilizado se tiver um odor ou sabor de terebentina (10).
- (2) Os xaropes de produtos naturais têm seu preparo muito demorado; requerem procedimentos especiais para espremer, esmagar e macerar frutas e outras matérias-primas vegetais. Esses procedimentos são descritos com mais detalhes em suas monografias NF.
- (3) A maioria dos pacientes, em especial crianças, acham esses veículos de produtos naturais menos saborosos do que os fabricados artificialmente. Além disso, alguns dos componentes naturais estão sujeitos à degradação oxidativa e também são conhecidos por causar alguns problemas de compatibilidade com alguns fármacos. Ainda assim, xaropes “naturais” podem ser preferidos por alguns pacientes.

f. Veículos que contêm álcool

- (1) O Elixir Aromático NF é útil quando um veículo hidroalcoólico edulcorado e flavorizado é necessário. Também conhecido como *elixir simples*, contém quantidades aproximadamente iguais de Xarope NF, Álcool USP e água purificada. A fórmula original continha espírito composto de laranja NF a 1,2% como agente aromatizante. (A fórmula para esse flavorizante é disponibilizada no Capítulo 21, Corantes, flavorizantes, edulcorantes e essências. A fórmula do Elixir Aromático em edições mais recentes da NF simplesmente lista “óleo(s) essencial(is) adequado(s)” (10).) O teor de álcool no final do elixir aromático é de 21 a 23%. A lista de ingredientes e o procedimento para a fabricação desse elixir são descritos no NF.
- (2) Elixir isoalcoólico, também conhecido como isoelixir, era, no passado, oficial na NF. Na verdade, consiste em dois elixires: Elixir de Baixo Teor Alcoólico, que contém sacarose, glicerina, espírito de laranja composto e 8 a 10% de álcool; e Elixir de Alto Teor Alcoólico, que contém sacarina no lugar da sacarose e 73 a 78% de álcool. Eles são

misturados em proporções previamente estabelecidas para resultar em veículos com as concentrações de álcool desejadas. As fórmulas para elixires com baixo e alto teor alcoólico e a tabela de porcentagem de álcool por volume podem ser encontrados nas edições mais antigas (18ª e anteriores) do *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*.

- (3) Uma maneira mais fácil de preparar um veículo contendo álcool é adicionar este na quantidade necessária em um veículo oral líquido adequado. Isso é ilustrado no Exemplo 8.27 do Capítulo 8, Expressões de quantidade e de concentração e cálculos, e no Exemplo 37.5 do Capítulo 37, Compatibilidade e estabilidade de fármacos e medicamentos e no Material complementar *on-line*.

5. Veículos líquidos sem adição de açúcar

a. Veículo baseado em sorbitol

- (1) O sorbitol é o monossacarídeo D-glucitol. Apresenta um agradável sabor doce não artificial, com cerca de metade do poder adoçante da sacarose. Ele é adicionado como edulcorante em produtos livres de açúcar. Tem a vantagem, em preparações líquidas, de prevenir a cristalização do açúcar. Suas propriedades são descritas no Capítulo 21, Corantes, flavorizantes, edulcorantes e essências.
- (2) A Solução de Sorbitol USP oficial é uma solução aquosa contendo, em cada 100 g de solução, 70 g de sólidos totais consistindo principalmente de D-sorbitol, com pequenas quantidades de manitol e outros isômeros de alcoóis poli-hídricos (12). A solução pode ser preparada a partir do Sorbitol NF, dissolvendo 70 g em 30 g (mL) de água purificada. Essa é uma solução saturada (o sorbitol tem uma solubilidade aquosa de 1 g em 0,45 mL de água). É um líquido claro, incolor e inodoro com a consistência de xarope. Apresenta sabor doce e é neutro ao papel tornassol. Sua densidade específica é 1,285 (13).
- (3) A solução de sorbitol pode ser diluída para resultar em veículos líquidos de diversas concentrações. Outros ingredientes, como os flavorizantes podem ser adicionados. Soluções saturadas são autoconservadas, porém as concentrações menores requerem as mesmas precauções que os xaropes de sacarose. A solução oficial a 70% (p/p) também é disponível com fornecedores de produtos farmacêuticos.
- (4) Embora não seja um açúcar, o sorbitol é um carboidrato e não deve ser utilizado em preparações para pacientes em dieta cetogênica (9). Se grandes quantidades de solução de sorbitol forem consumidas, o xarope pode ter um efeito laxante.

b. Veículos fabricados com polímeros naturais e sintéticos

- (1) Os polímeros mais utilizados são os derivados semissintéticos da celulose metilcelulose (MC) e carboximetilcelulose sódica (CMC sódica). Detalhes sobre esses compostos, incluindo suas propriedades, solubilidade, incompatibilidades e métodos de preparação e conservação de suas soluções são apresentados no Capítulo 19, Agentes indutores de viscosidade.
 - (a) MC e CMC sódica podem ser adquiridas em pó puro de vários fornecedores de suprimentos para manipulação. Soluções e géis desses agentes podem ser preparados em uma ampla variação de viscosidades, selecionando uma concentração e um grau adequados. Como indicado anteriormente, os métodos de preparação de soluções desses agentes e os conservantes adequados são discutidos no Capítulo 19.
 - (b) As soluções de MC e CMC sódica são claras, inodoras e insípidas. A solução a 1% de MC 1.500 cps ou CMC sódica de média viscosidade (por vezes rotulada 7MF) tem viscosidade adequada e é um veículo líquido não hipertônico sem açúcar, apropriado para preparar formulações líquidas orais para recém-nascidos ou outros pacientes que necessitam esse tipo de veículo. Como a MC e CMC sódica não são carboidratos digeríveis, também podem ser utilizadas para fazer preparações líquidas orais para pacientes em dieta cetogênica.
 - (c) Se forem utilizadas para crianças mais velhas ou adultos, as soluções de MC ou CMC sódica podem ser personalizadas, pela adição de flavorizantes ou edulcorantes para melhorar a palatabilidade. O Exemplo de Prescrição 27.2, no Capítulo 27, Soluções, ilustra essa técnica.
 - (d) Soluções de MC e CMC sódica são muitas vezes misturadas com um xarope flavorizado, para produzir um veículo que tenha viscosidade apropriada e uma “sensação agradável na boca”, mas que não seja tão doce ou tão altamente hipertônico quanto as soluções saturadas de sacarose e de sorbitol.
 - (e) A metilcelulose também está disponível como laxantes de venda livre como o Citrucel® (com sabor de laranja e sacarose para adoçar) e Citrucel SF® (sabor de laranja e

aspartame para adoçar). Esses pós não contêm conservantes e produzem veículos com osmolaridade moderada, portanto, são úteis na preparação de produtos líquidos orais para lactentes e crianças. A proporção de 1 g de Citrucel® para cada 30 mL de água resulta em um veículo com boa consistência. O líquido resultante tem um pH de aproximadamente 4, por isso o benzoato de sódio ou sorbato de potássio podem ser usados como conservantes, se desejado. O uso de Citrucel® para a preparação de um veículo oral é ilustrado no Exemplo de Prescrição 28.5 do Capítulo 28, Suspensões.

- (2) Mucilagens não adoçadas e não flavorizadas da goma arábica e adragante eram, anteriormente, oficiais. As concentrações dessas mucilagens eram de 35% para goma arábica e 6% para a goma adragante. Ambas continham ácido benzoico 0,2% como conservante.
 - (a) Detalhes sobre a goma arábica e adragante, incluindo suas propriedades, solubilidade, incompatibilidades e os métodos de preparação e conservação de suas soluções, são apresentados no Capítulo 19, Agentes indutores de viscosidade.
 - (b) Se forem utilizadas em preparações orais, edulcorantes e flavorizantes podem ser adicionados para melhorar a palatabilidade. A preparação oficial Xarope de Goma Arábica NF contém 10 g de goma arábica, 80 g de sacarose, 100 mg de benzoato de sódio, 0,5 mL de tintura de baunilha e água purificada suficiente para 100 mL de xarope (10). (O segredo para preparar o xarope consiste em primeiro misturar os ingredientes sólidos antes de acrescentar uma porção de água e, em seguida, agitar a mistura com paciência sob aquecimento brando, até que os sólidos sejam completamente dissolvidos, antes de completar o volume final na quantidade desejada.)
 - (c) Embora esses polímeros naturais tivessem sido ingredientes principais em veículos líquidos em outros tempos, eles são usados com muito menos frequência atualmente, visto que não oferecem vantagens reais sobre as soluções de polímeros sintéticos e têm as desvantagens de serem difíceis de preparar e serem meios propícios para o crescimento de fungos e outros microrganismos. Além disso, eles não oferecem a transparência esteticamente agradável das soluções de polímeros sintéticos.

c. Veículos estruturados

Todas as preparações oficiais descritas abaixo contêm goma xantana, a qual conduz à obtenção de veículos com boa consistência e alguma estrutura para suspender compostos insolúveis. Incorporá-la exige certa técnica e paciência. Detalhes sobre a goma xantana, incluindo suas propriedades, solubilidade, incompatibilidades e métodos de preparação e conservação de suas dispersões são disponibilizados no Capítulo 19, Agentes indutores de viscosidade. Consulte a técnica de preparação do Veículo Estruturado para Suspensão NF, dada anteriormente (Seção II.B.4.d), para um procedimento recomendado de preparação de formulações contendo goma xantana. As monografias NF para cada preparação listada aqui fornecem os procedimentos de manipulação completos.

(1) Solução de Goma Xantana NF (10).

Este é um veículo simples, não edulcorado e não flavorizado, que pode ser usado como uma base para preparações de uso oral ou tópico. Os ingredientes da fórmula incluem (10):

Goma xantana	
para uma solução a 0,1%	100 mg
para uma solução a 1,0%	1,0 g
Metilparabeno	100 mg
Propilparabeno	20 mg
Água Purificada, quantidade suficiente para fazer	100 mL

(2) Veículo para Solução Oral livre de açúcar NF (10).

Este é o equivalente sem açúcar do Veículo para Solução Oral NF, o qual é descrito na seção anterior sobre veículos contendo sacarose (Seção II.B.4.c). Como veículo para solução oral, contém tanto um sistema conservante antimicrobiano como um agente tamponante para manter o pH entre 4 e 5. Devido à inclusão da goma xantana, esse veículo possui alguma estrutura. Apresenta composição similar a do veículo comercial Ora-Sweet SF, e contém os seguintes ingredientes (10):

Goma xantana	50 mg
Glicerina	10 mL

Solução de sorbitol	25 mL
Sacarina sódica	100 mg
Ácido cítrico mono-hidratado	1,5 g
Citrato de sódio	2,0 g
Sorbato de potássio	100 mg
Metilparabeno	100 mg
Água purificada, quantidade suficiente para	100 mL

A monografia afirma que ele deve ser acondicionado em um recipiente fechado, resistente à luz e armazenado em temperatura ambiente controlada; sob tais condições, tem um prazo de validade de 6 meses. Deve ser rotulado de modo a indicar que é para uso na manipulação de soluções e suspensões orais livres de açúcar (10).

(3) Veículo Estruturado para Suspensão livre de açúcar (10).

Esse é o equivalente livre de açúcar do Veículo Estruturado para Suspensão NF, descrito na seção de veículos contendo sacarose (Seção II.B.4.d). Ele tem o mesmo agente de ajuste de pH e o mesmo conservante, mas não contém sacarose; a sacarina sódica, o sorbitol e o manitol são empregados no lugar da sacarose. Como contém sorbitol e manitol, seu uso não é adequado na preparação de medicamentos destinados a pacientes em dieta cetogênica.

Goma xantana	200 mg
Sacarina sódica	200 mg
Sorbato de potássio	150 mg
Ácido cítrico	100 mg
Sorbitol	2 g
Manitol	2 g
Glicerina	2 mL
Água purificada, quantidade suficiente para fazer	100 mL

O veículo deve ser acondicionado em um recipiente fechado, resistente à luz e armazenado em temperatura ambiente controlada; sob tais condições, o prazo de validade é de 30 dias a partir da data em que foi manipulado. Deve-se recomendar ao usuário para agita-lo bem antes de usar (10).

(4) Veículo para Suspensão Oral NF (10).

Esse é um veículo sem sabor e sem açúcar, com certa estrutura para suspender compostos insolúveis. Embora destinado à preparação oral, não contém flavorizantes ou edulcorantes, portanto, pode também ser utilizado em preparações tópicas. Contém ingredientes similares aos do produto comercial Ora-Plus. Possui a seguinte fórmula (10):

Celulose microcristalina	800 mg
Goma xantana	200 mg
Carragenana	150 mg
Carboximetilcelulose sódica de alta viscosidade	25 mg
Fosfato de sódio, dibásico	120 mg
Ácido cítrico mono-hidratado	250 mg
Simeticone	0.1 mL
Sorbato de potássio	100 mg
Metilparabeno	100 mg
Água purificada, quantidade suficiente para fazer	100 mL

A monografia afirma que ele deve ser acondicionado em um recipiente fechado, resistente à luz e armazenado em temperatura ambiente controlada; sob tais condições, tem um prazo de validade de 6 meses. Possui um pH de 4 a 5 e deve ser rotulado para indicar que é para uso na manipulação de soluções orais e suspensões (10).

6. Veículo líquido oral anidro (14)

Esse veículo pode ser usado quando um fármaco tem que ser preparado na ausência de água.

Sacarina	100 mg
Butil-hidroxitolueno (BHT)	100 mg
Flavorizante	qs
Óleo de amêndoas, quantidade suficiente para	100 mL

O flavorizante escolhido deve ser solúvel em óleo. Esse produto deve ser acondicionado em recipiente fechado, resistente à luz. A ele pode ser atribuído um prazo de validade de 6 meses (14).

C. Veículos líquidos manufaturados

1. Uma grande diversidade de veículos para preparações líquidas orais encontra-se disponível atualmente.
 - a. Esses produtos oferecem uma vantagem óbvia de conveniência.
 - b. Todos eles contêm conservantes, o que é benéfico do ponto de vista da estabilidade microbológica, mas que pode limitar a sua utilidade em determinadas populações, como recém-nascidos.
 - c. Estudos de estabilidade de diversos fármacos em certos veículos-padrão como Xarope NF e o xarope de cereja (xarope de origem, não NF), e alguns veículos populares comerciais, como Ora-Sweet, Ora-Sweet-SF, e Ora-Plus, têm sido publicados. Tais pesquisas são úteis para o farmacêutico na atribuição de prazos de validade.
2. Veículos contendo açúcar
 - a. Xarope NF (xarope simples); xaropes flavorizados artificialmente com sabores frutais, como cereja, morango e laranja; xarope de chocolate e xarope de cola estão disponíveis a partir de fornecedores de matérias-primas para manipulação, e em algumas lojas de alimentos e de doces e refrigerantes. Esses produtos têm pH na faixa ácida e geralmente contêm benzoato de sódio ou sorbato de potássio como conservantes. Muitos desses veículos são hipertônicos.
 - b. Ora-Sweet[®] é um veículo de sabor cítrico frutado preparado especialmente para manipulação de preparações líquidas orais. Contém sacarose, e glicerina e sorbitol para evitar a cristalização; metilparabeno e sorbato de potássio como conservantes; flavorizantes; e ácido cítrico e fosfato de sódio como agentes de ajuste do pH e antioxidantes. Seu pH é 4,2. Embora o veículo em si seja hipertônico com uma osmolalidade de 3.240 mOsm/kg, pode ser diluído em até 50% sem perder as propriedades de sabor e de textura (15–17). O Paddock Labs produz atualmente um produto chamado Ora-Blend[®], que é uma mistura 50:50 de Ora-Sweet e Ora-Plus (consulte a descrição do Ora-Plus fornecida mais adiante). A mistura é menos doce e tem uma osmolalidade menor que a do Ora-Plus, com a vantagem de possuir alguma estrutura para retardar a sedimentação de partículas em suspensão. O Exemplo de Prescrição 28.6, no Capítulo 28, utiliza uma mistura de Ora-Sweet e Ora-Plus 50:50.
 - c. O Elixir Aromático NF é disponível a partir de vários fornecedores de matérias-primas e suprimentos para manipulação. Contém de 21 a 23% de álcool e é descrito na seção anterior como um veículo útil quando o uso de um sistema hidroalcoólico edulcorado e flavorizado é necessário.
3. Veículos sem açúcar edulcorados artificialmente
 - a. A Solução de Sorbitol USP está disponível a 70% (m/m) a partir de diversos fornecedores de matérias-primas e suprimentos para manipulação. Sua fórmula e descrição são apresentadas na seção anterior, veículos preparados em farmácia. É uma solução hipertônica.
 - b. Ora-Sweet SF[®] é um veículo de sabor cítrico frutado, sem açúcar e sem álcool, destinado à manipulação de preparações líquidas orais, quando um veículo desse tipo é necessário. Contém goma xantana, glicerina e sorbitol para lhe conferir corpo e textura; sacarina sódica como edulcorante; metil e propilparabeno e sorbato de potássio como conservantes; ácido cítrico e citrato de sódio como agentes tamponante e antioxidante; e flavorizantes. Possui pH de 4,2. Embora o veículo em si seja hipertônico, com uma osmolalidade de 2.150 mOsm/kg, pode ser diluído em até 50% sem perder as propriedades de sabor e de textura (15–17). Paddock Labs produz atualmente um produto chamado Ora-Blend SF que é uma mistura 50:50 de Ora-Sweet SF e Ora-Plus (ver descrição do Ora-Plus mais adiante). É menos doce e possui uma osmolalidade menor que a do Ora-Sweet SF, tendo a vantagem de possuir alguma estrutura para retardar a sedimentação das partículas em suspensão.

- c. Vários outros veículos sem açúcar estão disponíveis a partir de fornecedores de matérias-primas e suprimentos para manipulação, como Gallipot, Hawkins, e Humco. Verifique catálogos de suprimentos e *sites* da internet para fórmulas e propriedades específicas.
- 4. Veículos estruturados
 - a. Estes veículos fornecem sistemas estruturados muito úteis para suspender compostos insolúveis em preparações líquidas. Eles podem ser usados como veículos tanto para preparações tópicas quanto orais, porém devem ser edulcorados e/ou flavorizados, caso haja necessidade.
 - b. Ora-Plus é um veículo tixotrópico contendo celulose microcristalina, CMC sódica, goma xantana e carragenana como agentes de suspensão; conservantes; tamponantes e um agente antiespumante. Não contém açúcar, edulcorantes, flavorizantes ou álcool. Apresenta pH 4,2 e é praticamente isotônico, com osmolalidade de 230 mOsm/kg. Pode ser diluído em até 50% sem perder suas propriedades de suspensão. É comercializado especificamente para a manipulação de suspensões orais (15–17).
Como observado anteriormente, o Paddock Labs atualmente produz misturas de Ora-Plus com Ora-Sweet e Ora-Sweet SF 50:50.
 - c. Suspendol-S® é comercializado para a manipulação de suspensões para uso vaginal e retal, mas também pode ser usado na manipulação de suspensões orais (15,16). Ele é descrito na seção sobre veículos para administração tópica (Seção III.C.1.a).
 - d. Vários outros veículos de suspensão excelentes estão disponíveis nas empresas de matérias-primas para manipulação, como Gallipot, Hawkins, Humco, e outros. Verifique os catálogos de suprimentos e *sites* da internet para fórmulas e propriedades específicas.

III.

VEÍCULOS PARA PREPARAÇÕES LÍQUIDAS TÓPICAS

A. Restrições

Restrições aplicáveis aos veículos destinados à preparação para administração tópica não são tão numerosas quanto às daquelas dos veículos para preparações orais.

1. O farmacêutico deve ter certeza de que o paciente não é alérgico a qualquer um dos componentes da preparação.
2. Ingredientes que podem ser sensibilizantes ou irritantes devem ser evitados.
3. Se o produto for usado em áreas expostas, a osmolalidade deve ser considerada.

B. Veículos líquidos para administração tópica preparados em farmácia

1. Vários polímeros naturais e sintéticos podem ser utilizados pelo farmacêutico para produzir veículos líquidos para preparações tópicas. Os derivados semissintéticos de celulose MC e CMC sódica, e as gomas naturais arábica, adragante e xantana foram descritos neste capítulo e no Capítulo 19, Agentes indutores de viscosidade. O Exemplo de Prescrição 28.3, no Capítulo 28, ilustra o uso da CMC sódica em uma suspensão tópica. Outros polímeros semissintéticos, como hipromelose (hidroxipropilmetilcelulose) e hidroxipropilcelulose, que são utilizados para preparações tópicas, também são descritos e discutidos no Capítulo 19. O Exemplo de Prescrição 30.6, no Capítulo 30, ilustra o uso da hidroxipropilcelulose na preparação de um gel de uso tópico.
2. Os polímeros sintéticos, como carbômero e poloxamer, são descritos no Capítulo 19, Agentes indutores de viscosidade. O Exemplo de Prescrição 30.7, no Capítulo 30, ilustra o uso do poloxamer na preparação de um gel de uso tópico.
3. Coloides hidrofílicos particulados, como bentonita, Veegum, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, são descritos no Capítulo 19, Agentes indutores de viscosidade. O Exemplo de Prescrição 28.1, no Capítulo 28, ilustra o uso do magma de bentonita.

C. Veículos líquidos manufaturados

1. Alguns veículos líquidos que são preparados especificamente para a manipulação de preparações tópicas estão disponíveis junto a fornecedores de produtos farmacêuticos. Vários exemplos são apresentados para ilustrar os ingredientes e formulações úteis. Tal lista é apenas uma amostra; outros produtos desse tipo podem ser encontrados na seção de bases de pomadas e loções nas referências sobre medicamentos, tais como *Drug Facts and Comparisons* (18) ou *The Handbook of Nonprescription Drugs* (19).
 - a. Suspendol-S® é especialmente comercializado para preparações vaginais e retais, mas também é um veículo para suspensões em geral. Ele contém uma resina de polímero acrílico, um silicone como agente antiespumante, metilparabeno, polissorbato 80, e agentes tamponantes para manter o pH em 5,5 (15).
 - b. Liquiderm-A® é uma solução hidroalcoólica que foi formulada como veículo para preparações tópicas contendo substâncias ativas que exigem uma elevada concentração de álcool ou

glicóis para a dissolução. Ele contém 68% de álcool isopropílico, 20% de propilenoglicol, 3% de glicerina, e agente emulsificante laureth-4 (polioxiéter do ácido láurico). Apresenta pH 5,5 e é vendido em uma embalagem especial de 60 mL com um filtro aplicador no topo da embalagem (18,19).

- c. Liqua-Gel® é um gel lubrificante líquido solúvel em água com viscosidade de aproximadamente 80.000 cps. Contém água purificada, propilenoglicol, glicerina, hidroxipropilmetilcelulose (agora chamada de hipromelose), fosfato de sódio e ácido bórico, como agentes tamponantes, sorbato de potássio, imidazolidiniluréia, e metilparabeno e propilparabeno como conservantes. Apresenta pH de aproximadamente 5,0 (15). Outros veículos semelhantes incluem K-Y Jelly e Lubricating Jelly (18,19).
 - d. Vehicle/N Solutions foram recentemente descontinuados, porém um artigo recente publicado no *International Journal of Pharmaceutical Compounding* descreve as fórmulas para esses veículos. Vehicle/N contém 45% de álcool SD 40, laureth-4, propilenoglicol e 4% de álcool isopropílico; Vehicle/N Mild Solution contém 37,5% de álcool SD 40, laureth-4 e 5% de álcool isopropílico (20).
 - e. Solvent-G Liquid contém 55% de álcool SD 40B, laureth-4, propilenoglicol e álcool isopropílico (18).
- Nota:** As letras SD com o álcool apontam para “especialmente desnaturado” (do inglês, *specially denatured*); os números, como 40 e 40B, designam os desnaturantes em particular utilizados (21). Para informações mais detalhadas sobre o assunto, consulte o *Code of Federal Regulations, Title 27, Volume 1, Parts 1 to 199*, o qual encontra-se disponível na internet em <http://www.atf.treas.gov/regulations/27cfr21.htm>, acessado em fevereiro de 2008.
2. Muitos líquidos tópicos comercializados atualmente para outros fins (p. ex., solventes, lubrificantes e emolientes) são meios adequados para suspensão de partículas para produtos tópicos. Três exemplos são dados aqui.
 - a. Cetaphil Lotion contém álcool cetílico, álcool estearílico, lauril sulfato de sódio, propilenoglicol e parabenos (18). Sua utilização como auxiliar de manipulação é ilustrada no Exemplo de Prescrição 28.2, no Capítulo 28.
 - b. Spectro-Jel contém iodometilcelulose, carboxipolimetileno, álcool cetílico, monooleato de sorbitano, sílica coloidal, estearato de trietanolamina, polissiloxano glicol, propileno glicol, glicerina e 5% de álcool isopropílico (18,22).
 - c. Nutraderm Lotion® contém óleo mineral, estearato de sorbitano, álcool estearílico, lauril sulfato de sódio, álcool cetílico, carbômero – 940, parabenos e trietanolamina (18).

Referências

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Ethanol in liquid preparations intended for children. *Pediatrics* 1984; 73:405–407.
2. Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 5, Revised as of April 1, 2001. Chapter I—Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Part 328—Over-the-Counter Drug Products Intended for Oral Ingestion that Contain Alcohol. (Original Mar.13,1995, as amended at 61 FR58630,Nov.18,1996.)
3. Gershanik J, Boecler B, Ensley H, et al. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *N Engl J Med* 1982; 307: 1384–1388.
4. Martin G, Finberg L. Propylene glycol: A potentially toxic vehicle in liquid dosage form. *J Pediatr* 1970; 77: 877–878.
5. Arulanantham K, Genel M. Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. *J Pediatr* 1978; 93: 515–516.
6. White KC, Harkavy KL. Hypertonic formulas resulting from added oral medications. *Am J Dis Child* 1982; 136: 931–933.
7. Charney EB, Bodurtha JN. Intractable diarrhea associated with the use of sorbitol. *J Pediatr* 1981; 98: 157–158.
8. Ernst JA, Williams JM, Glick M, et al. Osmolality of substances used in the intensive care nursery. *Pediatrics* 1983; 72: 347–352.
9. McElhiney LF. Challenges of compounding for patients on the ketogenic diet. *IJPC* 2007; 11(2): 114–117.
10. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. NF monographs. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Author, 2006.
11. Swinyard EA, Lowenthal W. Pharmaceutical necessities. In: Genaro AR, ed. *Remington's pharmaceutical sciences*, 17th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1985; 1294.
12. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP monographs. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Author, 2006.
13. Reilly WJ. Pharmaceutical necessities. In: University of the Sciences in Philadelphia, ed. *Remington: The science and practice of pharmacy*, 21st ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 1060–1069.
14. Anonymous. Oral liquid vehicle, anhydrous. *IJPC* 2007; 11(2): 157.
15. Paddock Laboratories Product Information. Minneapolis, MN: Paddock Laboratories, Inc. (<http://www.paddocklabs.com/>).
16. Personal correspondence with Paddock Laboratories Customer Service Department. Minneapolis, MN: Paddock Laboratories, Inc.
17. Allen LV, Jr. Featured excipient: Oral liquid vehicles. *IJPC* 2001; 5(1): 65.
18. Drug Facts and Comparisons, 60th ed. St. Louis, MO: Facts and Comparisons, Wolter Kluwers Health, 2006.
19. Berardi RR, ed. *Handbook of nonprescription drugs*, 13th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 2002.
20. Anonymous. Vehicle N formulas. *IJPC* 2007; 11(4): 337.
21. Allen LV, Jr. Featured excipient: Specially denatured alcohols. *IJPC* 2002; 6(5): 380–383.
22. Spectro Skincare. GlaxoSmithKline, Consumer Healthcare Inc. Oakville, Ontario, Canada, <http://www.spectroskincare.com/>.

Bases para Pomadas

Melgardt de Villiers, PhD

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Introdução

Definições

Propriedades desejáveis das bases para pomadas

Classificação e características das bases para pomadas

Excipientes das bases para pomadas

I.

INTRODUÇÃO

O objetivo deste capítulo é fornecer conhecimentos básicos sobre bases para pomadas e seus excipientes. Esse conhecimento é importante por dois motivos: primeiro, irá ajudá-lo na orientação de médicos e pacientes na escolha de produtos de uso tópico (p. ex., responder à pergunta, o que é melhor para essa finalidade, uma pomada ou um creme?). Segundo, o conhecimento das propriedades das classes de bases para pomadas e dos seus excipientes é essencial para ter sucesso no seu uso, tanto na manipulação quanto no desenvolvimento de formulações com propriedades específicas.

Para aprender sobre bases para pomadas, primeiro você precisa conhecer algumas definições e terminologias. Segundo, as bases para pomadas foram agrupadas em classes que geralmente definem as suas propriedades; o conhecimento sobre essas bases auxilia na seleção daquela mais apropriada para um uso específico. Finalmente, é útil conhecer algumas das propriedades específicas dos excipientes usados na preparação das bases para pomadas, pois isso irá ajudá-lo a entender os rótulos das pomadas e as informações específicas, tais como solubilidade, ponto de fusão e outras propriedades que ajudarão na seleção desses excipientes. A seção sobre excipientes serve como referência para esse propósito.

II.

DEFINIÇÕES

As definições e a nomenclatura das formas farmacêuticas atualmente estão em transição entre o uso de termos e definições tradicionais e uma abordagem mais sistemática, que tem sido proposta para descrever de modo mais consistente e exato os medicamentos e preparações. Durante esse período, é importante que os farmacêuticos e os técnicos de farmácia conheçam os termos tradicionais, mas também compreendam as definições e as nomenclaturas propostas. A justificativa para as mudanças e o desenvolvimento do sistema proposto é discutida no início do Capítulo 27, Soluções, e a comparação da nomenclatura e das definições específicas das preparações semissólidas, como pomadas, cremes, géis e pastas são apresentadas no início do Capítulo 30, Preparações semissólidas: pomadas, cremes, géis, pastas e colóídios. Essas definições são necessárias para a compreensão das informações contidas neste capítulo. Para obter mais informações sobre o assunto, consulte os Capítulos 27 e 30.

A. Pomadas

1. Tradicionalmente, o termo *pomada* é utilizado para (i) nomear a classe geral de todas as preparações semissólidas de uso externo e (ii) a subclasse preparações semissólidas oleaginosas. Por exemplo, o Capítulo (1.151) da USP 31, define pomadas como “preparações semissólidas destinadas à aplicação externa na pele ou em mucosas” (1). No entanto, fabricantes de produtos farmacêuticos usam a palavra *pomada* mais especificamente para indicar que um fármaco foi incorporado em uma base oleaginosa; por exemplo, o nome Pomada de Hidrocortisona significa que a hidrocortisona foi incorporada a uma base semissólida do tipo oleosa.
2. Conforme a nomenclatura proposta, essa situação seria esclarecida, o termo *semissólido* seria usado para nomear a classe geral, e o termo *pomada* seria redefinido de modo mais restrito, como “uma forma farmacêutica semissólida polimérica ou oleaginosa viscosa” (2), o que é consistente com o uso atual pela indústria farmacêutica.
3. De acordo com o Capítulo (1.151) da USP, existem quatro classes gerais de bases para pomadas (ou seja, preparações semissólidas) (1). Estas são listadas a seguir e são descritas com mais detalhes no Capítulo (1.151) e na Seção III deste capítulo.
 - a. Hidrocarbonetos
 - b. Absorção
 - c. Removível em água
 - d. Solúvel em água
4. Dentro dessas classes, as seguintes bases para pomadas são listadas na tabela de excipientes da NF (3):
Caprilcaproil Polioxilglicerídeos; Éter Monoetildietilenoglicol; Lanolina; Lauroil Polioxilglicerídeos; Linoleoil Polioxilglicerídeos; Pomada Hidrofílica; Pomada Branca; Pomada Amarela; Oleoil Polioxilglicerídeos; Éter Monometilpolietilenoglicol; Vaselina; Vaselina Hidrofílica; Vaselina Branca; Pomada de Água de Rosas; Esqualeno; Estearoil Polioxilglicerídeos; Óleo Vegetal Tipo II.

B. Cremes

1. Embora os cremes se encontrem na definição geral de uma pomada, eles estão em uma seção separada do Capítulo (1.151) da USP 31. Essa seção traz mais uma descrição histórica para o termo do que uma definição específica. Apesar de afirmar que os cremes sejam “formas farmacêuticas semissólidas que contêm um ou mais fármacos dissolvidos ou dispersos em uma base adequada” (1), esse capítulo discute a evolução desse termo para incluir ou excluir determinados tipos de emulsões semissólidas e dispersões aquosas microcristalinas.
2. A nova nomenclatura proposta simplifica e esclarece a situação, definindo um creme como “uma forma farmacêutica constituída de uma emulsão semissólida viscosa” (2). Segundo essa definição, os cremes caberiam em duas das quatro classes gerais de bases para pomadas citadas: as bases de absorção contendo água e as bases removíveis em água.

C. Pastas

1. Da mesma forma que ocorre com os cremes, as pastas se encontram na definição geral de uma pomada, mas elas são descritas em uma seção separada do Capítulo (1.151) da USP 31. Elas são definidas como “formas farmacêuticas semissólidas que contêm uma ou mais substâncias medicamentosas destinadas à aplicação tópica” (1). Então, para uma distinção mais clara entre uma pasta e as outras preparações semissólidas tópicas, o Capítulo (1.151) apresenta dois tipos de pastas e exemplifica cada um. Um grupo consiste de pomadas muito duras com uma alta concentração de partículas sólidas em uma base oleaginosa: a Pasta de Óxido de Zinco USP é um exemplo desse grupo. A outra subclasse consiste também em pomadas muito duras, mas tem uma única fase aquosa com alto teor de polímero: a Pasta de Carboximetilcelulose Sódica é um exemplo desse grupo (2).
2. A nova nomenclatura proposta define uma pasta como “uma preparação semissólida, com uma consistência dura, contendo uma concentração relativamente alta de sólidos” (2).

D. Gel

1. Muitos géis, mas não todos, se encaixam na definição geral de uma pomada do Capítulo (1.151); alguns seriam considerados suspensões viscosas em vez de preparações semissólidas, e outros seriam destinados à administração oral, e não tópica. Como ocorre com os cremes e as pastas, os géis são classificados à parte no Capítulo (1.151) e são definidos como “sistemas semissólidos constituídos de suspensões de pequenas partículas inorgânicas ou de grandes moléculas orgânicas interpenetradas por líquidos” (1). A proposta de definição é bastante semelhante: “uma dispersão de pequenas partículas inorgânicas ou uma solução de grandes moléculas orgânicas apresentando consistência gelatinosa” (2).
2. Os géis que são suspensões viscosas de pequenas partículas inorgânicas são sistemas como o Gel de Hidróxido de Alumínio USP. Alguns são chamados de *magma*s se o tamanho da fase dispersa for grande (p. ex., Magma de Bentonita) (1). Tais géis devem conter no rótulo “Agite

antes de usar”. Alguns géis são tixotrópicos, formando preparações semissólidas quando em repouso, mas tornando-se líquidos quando agitados.

3. Os géis que apresentam uma consistência mais gelatinosa possuem grandes moléculas de polímeros orgânicos, como o carbômero, a metilcelulose e o poloxâmico, dispersas em um líquido, geralmente a água ou uma solução hidroalcoólica. Um exemplo desse tipo é o Gel de Hidrocortisona USP, em que a hidrocortisona encontra-se incorporada em uma base de gel hidroalcoólico (4).
- E. **Emoliente:** é um agente que amacia a pele ou alivia a irritação na pele ou em mucosas.
- F. **Protetor:** é uma substância que protege a superfície da pele que tenha sido lesada ou esteja exposta contra estímulos nocivos ou irritantes.
- G. **Oclusivo:** é uma substância que promove a retenção de água na pele ao formar uma barreira hidrofóbica que impede a evaporação da umidade de dentro da pele.
- H. **Umectante:** é uma substância que retém a água por causa de suas propriedades higroscópicas.

III.

PROPRIEDADES DESEJÁVEIS DAS BASES PARA POMADAS

Certas propriedades são desejáveis para todas as bases para pomadas, não importa qual a sua utilização particular. Estas incluem as seguintes:

- A. Química e fisicamente estável em condições normais de uso e armazenamento.
- B. Não reativa e compatível com uma ampla variedade de fármacos e agentes auxiliares.
- C. Livre de odor desagradável.
- D. Não tóxico, não sensibilizante e não irritante.
- E. Esteticamente atraente, fácil de aplicar e não gordurosa.
- F. Permanecer em contato com a pele até a remoção ser requerida e, então, ser removida com facilidade.

IV.

CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DAS BASES PARA POMADAS

- A. Muitos fatores determinam a escolha de uma base para pomada. Estes incluem a ação desejada, a natureza do fármaco a ser incorporado e suas biodisponibilidade e estabilidade e o prazo de validade requerido do produto acabado (1). A escolha de uma base específica combina esses fatores com as propriedades de uma classe de base para pomada.

B. Bases para pomadas

Como afirmado anteriormente, a USP reconhece quatro classes gerais de bases para pomadas a serem utilizadas terapeuticamente ou como veículos para substâncias ativas (1). Cada uma tem características muito específicas e únicas (5,6). Como descrito nos capítulos anteriores da Parte 4, esta obra emprega a convenção usual de utilizar letras maiúsculas para a primeira letra de palavras que designam itens oficiais da USP-NF (p. ex., Álcool, Água Purificada) e as primeiras letras minúsculas de palavras que designam uma substância química (p. ex., etanol e água).

1. Bases de hidrocarbonetos ou oleaginosas

- a. Ver Tabela 23.1 para características e exemplos dessas bases; ver Tabela 23.2 para alguns exemplos de formulações.
- b. Vantagens
 - (1) Baixo custo.
 - (2) Não reativa.
 - (3) Não irritante.
 - (4) Boas propriedades emolientes, protetoras e oclusivas.
 - (5) Não são laváveis com água; portanto, permanecem na pele e mantêm os fármacos incorporados em contato com ela.
- c. Desvantagens
 - (1) Tem pouca aceitação pelo paciente devido a sua natureza oleosa.
 - (2) Não são removidas facilmente pela lavagem, quando desejado. (**Nota:** podem ser removidas usando óleo mineral, que é então removido com sabão e água morna.)
 - (3) Não podem absorver água e podem absorver apenas quantidades limitadas de soluções alcoólicas, assim, a maioria dos excipientes líquidos é difícil de incorporar às bases de hidrocarbonetos. Possíveis estratégias para contornar essa dificuldade são discutidas no Capítulo 30, Preparações Semissólidas: pomadas, cremes, géis, pastas e colóides, e são ilustradas com os Exemplos de Prescrição 30.4 e 30.5.
 - (4) Uma vez que essas bases não absorvem nem se misturam com soluções aquosas, as secreções aquosas da pele não se dispersam com facilidade.

2. Bases de absorção

- a. Ver Tabela 23.1 para características e exemplos dessas bases; ver Tabela 23.2 para exemplos de formulações.

Tabela 23.1 Características das bases de pomadas e géis

Tipo de base	Características	Usos	Exemplos
Hidrocarboneto (oleosa) óleos e gorduras	Insolúvel em água Não lavável Anidra Não absorve água Emoliente Oclusiva Oleosa Pobre na liberação de fármacos	Protetor Emoliente Veículo para fármacos propensos à hidrólise	Vaselina Branca Pomada Branca Vaselina
Absorção anidra base de hidrocarboneto + surfactante a/o	Insolúvel em água Não lavável Anidra Pode absorver água Emoliente Oclusiva Oleosa Pobre em liberação de fármacos, mas melhor para fármacos hidrofóbicos	Protetor Emoliente Veículo para soluções aquosas Veículo para fármacos e sólidos	Vaselina Hidrofílica Lanolina Aquaphor Aquabase Polysorb
Base de absorção emulsão água em óleo base hidrocarbonetos + < 45% m/m de água + surfactante a/o com HLB ≤ 8	Insolúvel em água Não lavável Contém água Pode absorver água (limitado) Emoliente Oclusiva Oleosa Liberação de fármacos razoável a boa	Emoliente Creme de limpeza Veículo para líquidos Veículo para sólidos e fármacos	Lanolina Hidratada Cold Cream Eucerin Hydrocream Pomada de água de rosas Nívea
Removível em água (emulsão óleo em água) base de hidrocarbonetos + > 45% m/m de água + surfactante o/a com HBL ≥ 9	Insolúvel em água Lavável Contém água Pode absorver água Não oclusiva Não oleosa Liberação de fármacos razoável a boa	Emoliente Veículo para líquidos Veículo para sólidos e fármacos	Pomada Hidrofílica Creme evanescente Dermabase Velvachol
Solúvel em água	Solúvel em água Lavável Pode conter água Pode absorver água (limitado) Não oclusiva Não oleosa Livre de lipídeos Mistura-se bem com as secreções da pele Boa na liberação de fármacos	Emoliente Veículo para líquidos Veículo para sólidos e fármacos Anestésico local	Pomada de Polietilenoglicol Polybase
Géis: sistemas monofásicos	Solúvel em água Lavável em água Contém água Pode conter álcool Pode absorver água adicional Não oclusiva Não oleosa Livre de lipídeos Boa liberação de fármacos	Veículo para líquidos Veículo para sólidos e fármacos Ideal para administrar fármacos nas mucosas Géis lubrificantes Géis espermicidas Géis anestésicos	Gel de Metilcelulose Gel de Carboximetilcelulose sódica Gel de Hidroxipropilmetilcelulose (Liqua-Gel) Gel de Hidroxipropilcelulose Gel de Carbômero Gel de Poloxâmero

Tabela 23.2 Fórmulas de bases para pomadas

Bases de hidrocarbonetos (oleaginosas)			
Pomada branca USP (4)		Leve a cera branca à fusão em um recipiente adequado em banho-maria (65 a 70°C). Adicione a vaselina branca e continue o aquecimento até se liquefazer. Remova do calor e agite a mistura até que comece a solidificar. Outros nomes: Pomada Simples	
Cera Branca	50 g		
Vaselina Branca	950 g		
Para	1.000 g		
Bases de absorção anidras			
Vaselina hidrofílica USP (4)		Aquaphor	
Colesterol	30 g	Vaselina	
Álcool Estearílico	30 g	Óleo Mineral	
Cera Branca	80 g	Cera Mineral	
Vaselina Branca	860 g	Álcool graxo da lã	
Para fazer	1.000 g		
Leve o álcool estearílico e a cera branca à fusão em banho-maria (65 a 70°C). Em seguida, adicione o colesterol e agite até completa dissolução. Adicione a vaselina branca e misture. Remova do banho-maria e agite até que a mistura se solidifique.		Aquabase	
Polysorb		Vaselina	
Vaselina		Óleo Mineral	
Cera		Cera Mineral	
Sesquioleato de Sorbitano		Álcool graxo da lã	
		Sesquioleato de Sorbitano	
		Essas bases absorverão significativas quantidades de água.	
Bases de absorção água em óleo			
Cera de ésteres cetílicos	125 g	Nota: A fórmula para o Cold Cream (antigamente USP) é a mesma para a Pomada de Água de Rosas, exceto que o óleo mineral substitui o óleo de amêndoas e 190 mL de água purificada são utilizados, uma vez que nenhuma fragrância é adicionada (13). O Cold Cream e a Pomada de Água de Rosas não absorverão quantidades significativas de água.	
Cera branca	120 g		
Óleo de amêndoas	560 g		
Borato de sódio	5 g		
Água de rosas forte	25 mL		
Água Purificada	165 mL		
Óleo de Rosas	200 µL		
Para fazer	1.000 g	Hydrocream	
Corte a cera de ésteres cetílicos e a cera branca em pedaços pequenos e leve-os à fusão em banho-maria (65 a 70°C). Adicione o óleo de amêndoas com agitação e aqueça até a temperatura da mistura atingir 70°C. Dissolva o borato de sódio na Água de Rosas Forte e na Água Purificada previamente aquecida a 70°C. Remova a fase oleosa do aquecimento e, aos poucos e com agitação, adicione a solução aquosa quente à fase oleosa fundida e agite rápida e continuamente até que a mistura solidifique (cerca de 45°C). Adicione o óleo de rosas.		Vaselina	Óleo mineral
		Cera mineral	Colesterol
		Álcool graxo da Lã	Parabenos
		Imidazolidinil ureia	Água
			Eucerin
	Vaselina	Óleo mineral	
	Álcool graxo da Lã	Conservante	
	Cera minera	Água	
		Embora já contenham água, o Eucerin e o Hidrocreme irão absorver uma quantidade moderada de água extra.	
Bases removíveis em água (emulsões óleo em água)			
Pomada hidrofílica USP (4)		Dermabase	
Metilparabeno	0,25 g	Parabenos	
Propilparabeno	0,15 g	Laurilsulfato de sódio	
Laurilsulfato de Sódio	10 g	Propilenoglicol	
Propilenoglicol	120 g	Alcoóis Cetílico e Estearílico	
Álcool Esteárica	250 g	Óleo mineral	
Vaselina Branco	250 g	Isopalmitato	
Água Purificada	370 g	Imidazolidinil ureia	
Para fazer	1.000 g	Vaselina Branca	
		Água	
Leve o álcool estearílico e a vaselina branca à fusão em banho-maria (65 a 70°C). Mantenha o aquecimento até a temperatura da mistura alcançar 75°C. Adicione os outros excipientes à água e aqueça até 75°C. Adicione a fase aquosa na fase oleosa com agitação. Retire do aquecimento e agite continuamente até que a mistura se solidifique.		A Pomada hidrofílica e os seus produtos de marca, como o Dermabase absorverão cerca de 30% de água, sem diminuição da consistência.	

(Continua)

Tabela 23.2 Fórmulas de bases para pomadas (*Continuação*)

Base lavável em água (10)		Creme evanescente (10)	
Ácido Esteárico	7 g	Ácido Esteárico	18 g
Álcool Cetílico	2 g	Óleo Mineral leve	2 g
Glicerina	10 g	Lanolina	0,5 g
Óleo mineral (leve)	20 g	Arlacel 83	2 g
Trietanolamina	2 g	Hidróxido de Potássio	0,2 g
Água Purificada para fazer	100 g	Solução de sorbitol 70%	3,7g
		Água Purificada para fazer	100 g
Leve o álcool cetílico, ácido esteárico e o óleo mineral à fusão em banho-maria. Mantenha o aquecimento até a temperatura da mistura alcançar cerca de 70°C. Adicione os outros excipientes à água a 70°C. Verta a fase aquosa na fase oleosa com agitação. Agite continuamente até que a mistura solidifique.		Leve o ácido esteárico, a lanolina, o Arlacel e o óleo mineral à fusão em banho-maria. Continue aquecendo até a temperatura da mistura alcançar próximo a 70°C. Adicione os outros excipientes à água a 70°C. Verta a fase aquosa na fase oleosa com agitação. Agite continuamente até que a mistura solidifique.	

Base solúvel em água		Pasta	
Pomada de polietilenoglicol NF (11)		Pasta de óxido de zinco USP (4)	
Polietilenoglicol 3350	400 g	Óxido de Zinco	250 g
Polietilenoglicol 400	600 g	Amido	250 g
Para fazer	1.000 g	Vaselina Branca	500 g
		Para fazer	1.000 g
Misture os PEGs e leve a mistura ao aquecimento até alcançar 65°C. Remova do aquecimento e agite até solidificar. Se uma pomada mais dura for desejada, 100 g de PEG 400 podem ser substituídos pela mesma massa de PEG 3350. Para fazer uma pomada que irá absorver 6 a 25% de uma solução aquosa, substitua 50 g de PEG 3350 por uma massa igual de álcool estearílico.		Adicione o óxido de zinco e o amido ao vaselina branco e triture até obter uma pasta homogênea. Para conseguir uma boa pasta, o pó deve ser adicionado em pequenas porções ao vaselina branco e então misturado.	

Géis			
Gel aquoso de carbômero 934(16)		Gel de poloxâmero	
Carbômero	2 g	Poloxâmero 407	20 g
Trietanolamina	1,65 mL	Parabenos	0,2 g
Metilparabeno	0,2 g	Água Purificada	100 mL
Propilparabeno	0,05 g		
Água Purificada	100 mL		
Dissolva os parabenos em 95 mL de água morna e deixe esfriar. Adicione o carbômero em pequenas quantidades à solução aquosa, agitando vigorosamente (ou use um agitador de alta velocidade), até que uma dispersão uniforme seja obtida. Deixe em repouso para que o ar incorporado possa escapar. Adicione a trietanolamina gota a gota, agitando com cuidado para evitar a incorporação de ar. Adicione água purificada até 100 mL.		Dissolva os parabenos em 95 mL de água morna e deixe esfriar. Adicione o poloxâmero à solução. (Não se surpreenda se você obtiver uma "bola de neve".) Cubra o recipiente, coloque-o na geladeira e deixe hidratar durante a noite. Um gel claro irá se formar. Adicione água purificada até 100 mL.	

(Continua)

Tabela 23.2 Fórmulas de bases para pomadas (*Continuação*)**Gel hidroalcoólico de carbômero 934**

Carbômero 934	0,625 g
Álcool USP	50 mL
NaOH 10%	gota a gota até o pH 6–7
Água Purificada	49 mL

Disperse o Carbômero 934 em água purificada lentamente com agitação contínua até a obtenção de uma dispersão uniforme. Adicione gota a gota a solução de NaOH para formar o gel e obter um pH na faixa de 6–7. Coloque o álcool em pequenas quantidades, com agitação constante. Se o álcool for adicionado rapidamente, o gel pode “quebrar”. Igualmente, essa fórmula não funciona como Carbômero 940.

Gel alcoólico de carbômero 940

Carbômero	0,5 g
Álcool Isopropílico 70%	71 mL
Trietanolamina	0,67 g
Água Purificada	28 mL

Adicione lentamente o Carbômero 940 ao álcool isopropílico, com agitação contínua. Adicione a trietanolamina à água purificada e, então, adicione essa mistura à solução de carbômero-álcool isopropílico, com agitação. Misture bem até formar um gel.

Nota: Um Gel de Poloxâmero 20% industrializado, conservado com ácido sórbico e parabenos e tamponado com tampão citrato-fosfato, encontra-se disponível. Frequentemente, os géis de poloxâmeros são combinados com uma solução de palmitato de isoproila e lecitina (SPIL), conferindo-lhe propriedades adicionais de emoliência, emulsificação e promoção da penetração. Essa solução pode ser adquirida ou preparada pela adição de 10 g de lecitina de soja em 10 g de palmitato de isopropila, repousando durante a noite. No geral, 20 g de SPIL são adicionados a cada 100 mL de gel poloxâmero. A solução de lecitina industrializada contém conservante; se a solução for preparada na farmácia, um conservante deve ser adicionado. O Exemplo de Prescrição 30.7 do Capítulo 30 fornece um exemplo de uma preparação desse tipo.

Gel de Sulfato de Efedrina NF XII (17)

Sulfato de efedrina	10 g
Goma adragante	10 mL
Salicilato de metila	0,1 g
Eucaliptol	1,0 mL
Óleo essencial de pinho	0,1 mL
Glicerina	150 mL
Água Purificada	830 mL

Dissolva o sulfato de efedrina em Água Purificada e adicione a glicerina, a goma adragante e os óleos essenciais. Misture bem e acondicione em um recipiente fechado por uma semana sobre agitação ou mistura ocasional.

b. As bases de absorção são divididas em dois subgrupos:**(1) Bases de absorção anidras**

São constituídas de hidrocarbonetos e agentes emulsificantes que conduzem à formação de emulsões água em óleo, quando a água é adicionada.

(2) Emulsões água em óleo:

São bases que contêm água; a quantidade depende da base. Como emulsões semissólidas, elas são classificadas como cremes na nova nomenclatura proposta.

c. Vantagens

(1) As bases de absorção apresentam propriedades emolientes, protetoras e oclusivas relativamente boas.

(2) Não são facilmente laváveis; logo, mantêm os fármacos incorporados em contato com a pele.

(3) Podem absorver líquidos.

(a) As bases de absorção anidras podem absorver quantidades significativas de água e moderadas de soluções alcoólicas. Isso é ilustrado com o Exemplo 30.4, no Capítulo 30.

(b) Devido ao fato de já conterem água, as bases de absorção emulsionadas absorvem quantidades variáveis de água e/ou etanol.

(4) Alguns tipos de lanolina apresentam composição semelhante às secreções sebáceas da pele. Considera-se que esses tipos tenham propriedades emolientes superiores. O *Martindale: The Extra Pharmacopoeia* descreve que os produtos graxos da lã, quando misturados com óleos vegetais ou com vaselina, fornecem pomadas emolientes que penetram na pele e aumentam a absorção (7,8).

d. Desvantagens

(1) Algumas bases desse grupo apresentam pouca aceitação pelos pacientes.

(a) As bases de absorção anidras apresentam natureza graxa similar à das bases de hidrocarbonetos.

(b) Algumas bases que contêm lanolina são pegajosas e têm um odor um pouco desagradável.

(2) Não são facilmente removíveis com a lavagem (nota: como as bases de hidrocarbonetos, podem ser removidas com óleo mineral).

(3) As bases que contêm graxas da lã ou alcoóis graxos da lã podem ser sensibilizantes. Tentativas foram realizadas para remover as substâncias agressoras, como os detergentes

e alcoóis graxos livres naturais. Existem relatos de que isso reduz a incidência de hipersensibilidade a quase zero (9).

(4) Aquelas bases que possuem emulsificantes do tipo sabão (p. ex., Cold Cream e a Pomada de Água de Rosas) podem apresentar problemas de compatibilidade associados ao tipo de agente emulsificante. Isso é discutido na seção sabões leves, no Capítulo 20, Surfactantes e Agentes emulsificantes.

(5) Aquelas que contêm água podem apresentar problemas de estabilidade química de substâncias que são sensíveis à hidrólise.

(6) Aquelas contendo água estão sujeitas ao crescimento microbiano, e a USP exige que bases desse tipo contenham um conservante (1).

3. Bases removíveis em água

a. Ver Tabela 23.1 para características e exemplos; ver Tabela 23.2 para alguns exemplos de formulações.

b. Essas bases são emulsões óleo em água e são classificadas como cremes em ambas nomenclaturas tradicional e proposta.

c. Vantagens

(1) As bases removíveis em água são não graxas e, portanto, são esteticamente agradáveis.

(2) Elas podem ser removidas da pele pela lavagem.

(3) Elas podem absorver água ou etanol. Se a quantidade de líquido adicionado alcançar uma quantidade crítica, a base se tornará mais fluida, como uma loção. Essa propriedade pode ser vantajosa, como é ilustrado no uso de um creme para a preparação de uma loção, no Exemplo 28.4 do Capítulo 28, Suspensões.

(4) Elas permitem a dispersão de fluidos da pele lesada.

d. Desvantagens

(1) Essas bases são menos protetoras, menos emolientes e menos oclusivas que as bases de hidrocarbonetos ou de absorção.

(2) Aquelas que possuem emulsificantes do tipo sabão apresentam problemas de compatibilidade. Como afirmado anteriormente, isso é discutido na seção sobre sabões no Capítulo 20, Surfactantes e Agentes emulsificantes.

(3) Devido ao fato dessas bases conterem água, podem ocorrer problemas de estabilidade química com algumas substâncias sensíveis à hidrólise.

(4) A fase aquosa está sujeita ao crescimento microbiano, e a USP exige que as preparações desse tipo contenham um conservante (1).

(5) Uma vez que a fase externa é aquosa, esses produtos ressecam quando expostos ao ar. Isso pode ser minimizado pela estocagem em recipientes bem fechados. Agentes umectantes podem ser adicionados para retardar a desidratação; glicerina e propilenoglicol em concentração de 2 a 5% são mais usados para esse propósito (10).

4. Bases solúveis em água

a. Ver Tabela 23.1 para características e exemplos dessas bases; ver Tabela 23.2 para exemplos de formulações.

b. Essas bases são isentas de substâncias graxas, sendo, portanto, solúveis em água. A maioria das bases para pomadas dessa classe é constituída de polietilenoglicóis; a Pomada de Polietilenoglicol NF é uma preparação oficial desse tipo de base (11).

c. Vantagens:

(1) São solúveis em água; portanto, facilmente removidas pela lavagem.

(2) Não deixam resíduos oleosos.

(3) Podem absorver alguma quantidade de água ou etanol; à medida que a quantidade de líquido adicionado aumenta, a base torna-se mais fluida e eventualmente se dissolve. O potencial de absorção de água da pomada de polietilenoglicol pode ser melhorado com a adição de álcool estearílico; a formulação é mostrada na Tabela 23.2.

d. Desvantagens

(1) Essas bases podem causar irritação, especialmente na pele ou em mucosas lesadas.

(2) Elas apresentam pouca ou nenhuma emoliência.

(3) Bases do tipo PEG podem apresentar problemas de compatibilidade com fármacos incorporados suscetíveis à oxidação.

(4) As bases que contêm água podem apresentar problemas de estabilidade e compatibilidade associados à presença de água, e a adição de um conservante é requerida.

C. Pastas

1. Pastas graxas

- a. As pastas graxas apresentam propriedades similares às das pomadas, mas são mais duras e parecem menos gordurosas e mais absortivas que as pomadas. Isso se deve ao fato de apresentarem concentrações elevadas de substâncias sólidas que absorvem água e soluções aquosas.
 - b. Como elas absorvem melhor as secreções da pele, são usadas no tratamento de lesões úmidas ou exsudativas. Essas pastas são menos penetrantes e permanecem mais tempo no local aplicado do que as pomadas.
 - c. Um produto oficial desse tipo é a Pasta de Óxido de Zinco USP.
2. Gel aquoso monofásico: um exemplo é a Pasta de Carboximetilcelulose Sódica USP que contém 16 a 17% de Carboximetilcelulose Sódica (4).
3. Para animais, as pastas são geralmente de uso oral e não de uso tópico e são definidas como “formas farmacêuticas orais viscosas e concentradas administradas com auxílio de uma seringa e não destinadas à aplicação tópica” (Ver Tabela 36.3 no Capítulo 36, Prática de farmácia veterinária).

D. Géis

Como indicado nas definições fornecidas no início deste capítulo, géis são preparações semissólidas, que podem ter uma ou duas fases. Eles podem ser empregados topicamente, introduzidos nas cavidades corporais (nasal, vaginal, etc.) ou usados internamente (p. ex., géis de hidróxido de alumínio).

1. Sistemas monofásicos

- a. Os sistemas monofásicos contêm macromoléculas solúveis, que são polímeros lineares ou ramificados que se dissolvem molecularmente na água. São classificados como dispersões coloidais, pois as moléculas apresentam tamanho de partículas coloidais, excedendo 50 a 100 Å.
- b. Os polímeros são classificados em três grupos: polímeros naturais (p. ex., goma adragante), derivados de celulose semissintéticos (p. ex., metilcelulose) e polímeros sintéticos (p. ex., carbômeros). Essas categorias são discutidas em detalhes no Capítulo 19, Agentes indutores de viscosidade. Os Exemplos de Prescrição 30.6 e 30.7, no Capítulo 30, ilustram o uso desses polímeros na fabricação de géis tópicos.
- c. A fase contínua desses géis é quase sempre aquosa, mas alcoóis, polióis e óleos também podem ser usados.

2. Sistemas bifásicos

- a. Os sistemas bifásicos são formados por uma rede concentrada de coloides de associação, que são constituídos de partículas insolúveis em água fortemente hidratadas. Exemplos de preparações oficiais incluem o Gel de Hidróxido de Alumínio e o Magma de Bentonita.
- b. São suspensões tixotrópicas semissólidas quando em repouso, mas tornam-se fluidas quando agitadas. O termo *gel* é usado quando as partículas dispersas são muito pequenas, e o termo *magma* é utilizado para géis com partículas de tamanho maior.
- c. Vários compostos que formam coloides de associação, incluindo bentonita, celulose microcristalina e dióxido de silício coloidal, são discutidos no Capítulo 19, Agente indutores de viscosidade.

V.

EXCIPIENTES DAS BASES PARA POMADAS

- A. Os excipientes, as fórmulas, os métodos de preparação e/ou as descrições de algumas das bases para pomada são apresentados na Tabela 23.2.
- B. As descrições dos excipientes de bases para pomadas, como solventes, conservantes, agentes indutores de viscosidade e surfactantes, que são empregados em vários tipos de formas farmacêuticas, podem ser encontradas nos capítulos que tratam desses excipientes específicos (Capítulos 15 a 21).
- C. Os excipientes específicos de bases para pomadas são descritos aqui. Eles incluem ceras, alcoóis graxos, ácidos e ésteres e diversas bases para pomadas e excipientes. As descrições e solubilidades aqui apresentadas fornecem um conjunto de informações encontradas no *Remington's The Sciences and Practice Pharmacy* (12,13) e no *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (14), nas monografias oficiais da USP-NF (4,11) e em outras referências. Um ponto de fusão é dado para cada excipiente; essa informação é especialmente útil quando um excipiente é utilizado na preparação de uma forma farmacêutica semissólida por fusão. Informações adicionais sobre cada excipiente, incluindo referências de artigos de pesquisa originais, podem ser encontradas no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.

1. Vaselina USP e Vaselina Branca USP

a. Descrição

- (1) A vaselina e a vaselina branca são misturas de hidrocarbonetos saturados semissólidos purificados extraídos do petróleo. A vaselina branca sofre um tratamento adicional, no qual é quase toda descolorida, sendo preferida para uso em preparações farmacêuticas,

visto que causa menos reações de hipersensibilidade. As monografias da USP para ambos os tipos de vaselina declaram que elas podem conter estabilizantes adequados (4).

- (2) A vaselina é uma massa untuosa, mole, translúcida e amarelada. A vaselina branca é semelhante, mas, como seu nome indica, ela é branca. Ambas são insípidas, inodoras e gordurosas ao toque. Apresentam um intervalo de fusão de 38 a 60°C, e a densidade específica do líquido fundido é de 0,815–0,880.
 - b. Solubilidade: são praticamente insolúveis em água, álcool quente ou frio, acetona e glicerina; são solúveis na maioria dos óleos voláteis e fixos.
 - c. Incompatibilidades: as bases de vaselina são bastante estáveis, e existem poucos problemas de incompatibilidade. Como as formas purificadas são mais lábeis à oxidação, a USP permite a adição de pequenas quantidades de antioxidantes (14). A vaselina não se mistura com soluções aquosas ou hidroalcoólicas.
 - d. Usos
 - (1) A vaselina branca é uma base suave para pomadas. Apresenta uma textura lisa, incorpora pós facilmente e se espalha de modo uniforme sobre a pele. Ela é usada sozinha ou como componente principal das bases para pomadas.
 - (2) Se uma base dura é desejada, uma porção de Cera Branca pode ser adicionada. (Ver a fórmula da Pomada Branca na Tabela 23.2.)
 - e. Outros nomes
 - (1) Petrolato: gel mineral e petrolato gelatinoso.
 - (2) Petrolato branco: gel mineral branco, petrolato branco gelatinoso, parafina leve branca.
2. Lanolina USP e Lanolina Modificada USP
- a. Descrição
 - (1) A lanolina e a lanolina modificada são substâncias oleosas purificadas, obtidas a partir da lã de ovelhas. Ambas são purificadas, limpas, descoloridas e desodorizadas. A lanolina modificada recebe um tratamento adicional para reduzir o conteúdo de alcoóis livres de lanolina, detergentes e resíduos de pesticidas. A lanolina é modificada com o intuito de reduzir as reações de hipersensibilidade. As monografias da USP para ambos os compostos declaram que elas não contêm mais de 0,25% de água e que podem conter não mais que 0,02% de um antioxidante adequado (4).
 - (2) A Lanolina é uma massa untuosa e amarela, com um leve odor característico. Funde entre 38 e 44°C, fornecendo um líquido transparente ou amarelo-claro. A 15°C, ela tem uma densidade específica de 0,932–0,945.
 - (3) Muitas vezes ocorre confusão entre a lanolina e a lanolina hidratada, também conhecida como *gordura hidratada da lã*, contendo 25 a 30% de água. É uma pomada de cor branco-amarelada, com um odor característico. Antes da USP 23, a lanolina hidratada era oficialmente conhecida como *lanolina*; atualmente, o produto conhecido como lanolina é a *lanolina anidra*. A partir da USP 23, a lanolina hidratada foi excluída da USP e da monografia da Lanolina Anidra e foi renomeada como *lanolina*. Você ainda irá encontrar referências que usam a antiga nomenclatura.
 - b. Solubilidade: a lanolina é quase insolúvel em água, mas absorve até duas vezes a sua massa em água, sem separação. É pouco solúvel em álcool frio, mas mais solúvel em álcool fervente.
 - c. Incompatibilidades: a lanolina é um produto natural que pode conter componentes que atuam como agentes oxidantes de excipientes sensíveis.
 - d. Usos
 - (1) A lanolina pode ser utilizada sozinha, mas também pode ser misturada a óleos vegetais ou a vaselina para produzir uma base emoliente que penetra na pele e melhora a absorção de substâncias ativas (14).
 - (2) Como já foi dito, ela absorve até duas vezes a sua massa em água, formando uma emulsão de água em óleo.
 - e. Outros nomes: gordura de lã, lanolina anidra, gordura de lã refinada.
3. Parafina NF
- a. Descrição
 - (1) A parafina é uma mistura purificada de hidrocarbonetos sólidos oriundos do petróleo (11).
 - (2) É um sólido incolor ou branco translúcido, insípido e inodoro e um pouco oleoso ao toque. Possui uma faixa de fusão de 47 a 65°C, dependendo do grau, e a densidade específica do líquido fundido é de 0,84–0,89.
 - b. Solubilidade: a parafina é praticamente insolúvel em água, álcool e acetona, mas é muito solúvel em óleos voláteis e na maioria dos óleos fixos a quente.

- c. Incompatibilidades: a parafina é um composto estável e não reativo.
 - d. Usos: é usada como doador de consistência nas bases para pomadas.
 - e. Outros nomes: cera de parafina, parafina sólida, cera mineral.
4. Cera Branca NF
- a. Descrição
 - (1) A cera branca é a cera de abelhas branqueada e purificada (11). É constituída essencialmente por ésteres de hidrocarbonetos de cadeia longa, sendo o palmitato de miricila o éster principal. Também contém ácidos graxos livres e carboidratos, além de uma pequena quantidade de alcoóis graxos livres.
 - (2) É um sólido de cor branco-amarelada, translúcido, quase insípido, mas com um leve odor. O ponto de fusão é de 62 a 65°C; a densidade específica da cera fundida é de aproximadamente 0,95.
 - b. Solubilidade: é insolúvel em água e pouco solúvel em álcool. É solúvel em óleos fixos e voláteis.
 - c. Incompatibilidades: a cera branca é um composto pouco reativo. A porção de ácidos graxos livres pode reagir com bases, como o hidróxido de sódio, para formar sabões. Isso pode ser usado com vantagem na preparação de uma base de pomada emulsionada.
 - d. Usos: ela é usada como doador de consistência nas bases para pomadas.
 - e. Outros nomes: cera branqueada, cera branca.
5. Cera de Ésteres Cetílicos NF
- a. Descrição
 - (1) A cera de ésteres cetílicos é constituída por uma mistura de ésteres de alcoóis graxos saturados e ácidos graxos (C₁₄ a C₁₈) (11). Essa cera é um substituto sintético para o produto natural espermacete, que antigamente era extraído da cabeça dos cachalotes.
 - (2) Apresentam-se como flocos brancos, translúcidos, com um odor fraco e agradável e sabor suave. Seu ponto de fusão é de 43 a 47°C. Quando fundido a 50°C, sua densidade é de 0,82 a 0,84.
 - b. Solubilidade: a cera de ésteres cetílicos é insolúvel em água, praticamente insolúvel no álcool frio, mas solúvel em álcool fervente. É também solúvel em óleos voláteis e fixos. Sua solubilidade em óleo mineral é de 14 a 22 mg/mL.
 - c. Incompatibilidades: é bastante estável e não reativa, mas é incompatível com ácidos ou bases fortes (14).
 - d. Usos: a cera de ésteres cetílicos é usada como doador de consistência e emoliente em bases para pomadas.
 - e. Outros nomes: espermacete sintético.
6. Álcool Cetílico NF
- a. Descrição
 - (1) O álcool cetílico é constituído de pelo menos 90% de álcool cetílico, CH₃(CH₂)₁₄CH₂OH, e o restante de alcoóis graxos relacionados (11), principalmente álcool estearílico.
 - (2) Apresenta-se como flocos ou grânulos cerosos, com leve odor e sabor suave. Seu ponto de fusão varia de 45 a 50°C, e a densidade específica do líquido fundido é 0,908.
 - b. Solubilidade: o álcool cetílico é insolúvel em água, mas solúvel em álcool e óleos vegetais. Quando fundido, é miscível com gorduras, óleos minerais e parafinas.
 - c. Incompatibilidades: é bastante estável e não reativo, mas é incompatível com agentes oxidantes fortes (14).
 - d. Usos (14)
 - (1) O álcool cetílico é usado como doador de consistência e emoliente, não apenas em bases para pomadas, mas também em emulsões líquidas e loções, supositórios e formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada.
 - (2) É muito utilizado em produtos tópicos industrializados, devido a suas propriedades favoráveis para tais formulações: absorção de água, emoliente e emulsificante. Ele também propicia uma textura fina e boa consistência às formas farmacêuticas.
 - (3) Quando aplicado na pele, é absorvido e retido na epiderme. Isso contribui para a sua propriedade emoliente e lubrificante. Ele deixa a pele suave e macia.
 - (4) Quando adicionado a bases oleaginosas, como a vaselina, ele aumenta sua capacidade de absorver água. De fato, quando 5% são adicionados à vaselina, a associação absorve 40 a 50% da sua massa em água (14).
 - (5) É usado como um emulsificante auxiliar, tanto para emulsões água em óleo quanto óleo em água. É frequentemente usado com detergentes, como o laurilsulfato de sódio, para melhorar a barreira interfacial contra a coalescência, em sistemas emulsionados.

7. Álcool Estearílico NF

a. Descrição

(1) Teor: o Álcool Estearílico NF contém pelo menos 90% de álcool estearílico $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_2\text{OH}$, sendo o restante constituído de alcoóis graxos relacionados (11), principalmente álcool cetílico.

(2) Apresenta-se na forma de flocos ou grânulos cerosos, duros, brancos, com um odor fraco e agradável e sabor suave. Seu ponto de fusão é 55 a 60°C, e a densidade específica do líquido fundido é 0,88–0,91.

b. Solubilidade: é insolúvel em água, mas solúvel em álcool, propilenoglicol e óleos vegetais.

c. Incompatibilidades: ele é bastante estável e não reativo, mas é incompatível com agentes oxidantes fortes (14).

d. Usos (14)

(1) O álcool estearílico é usado principalmente como doador de consistência, mas tem propriedades emolientes, de absorção de água e emulsificante. É utilizado em bases para pomadas, loções e emulsões líquidas, supositórios e formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada.

(2) Da mesma maneira que o álcool cetílico, quando adicionado a bases oleaginosas, como a vaselina, aumenta a sua capacidade de absorver água.

(3) É usado em uma concentração de 6 a 25% na Pomada de Polietilenoglicol NF para aumentar a capacidade de absorção de água dessa base solúvel em água. (Ver a fórmula da Pomada de Polietilenoglicol na Tabela 23.2.)

8. Alcoóis de Lanolina NF

a. Descrição

(1) O álcool de lanolina é uma mistura de alcoóis alifáticos, alcoóis triterpênicos e esteróis que são obtidos por meio da hidrólise da lanolina. Contém não menos de 30% de esteróis, calculados como colesterol. Pode conter um antioxidante (11).

(2) É um sólido de cor âmbar, ceroso, com um odor característico. Seu ponto de fusão não é inferior a 56°C.

(3) Esse produto é uma versão purificada de alcoóis da lã, que consistem em uma fração separada contendo colesterol e outros alcoóis preparados por saponificação de gorduras a partir da lã de ovelhas (12).

b. Solubilidade: o álcool de lanolina é insolúvel em água, ligeiramente solúvel em álcool, uma parte é solúvel em 25 partes de álcool em ebulição.

c. Incompatibilidades: o álcool de lanolina é incompatível com coaltar, ictamol, fenol e resorcinol (14).

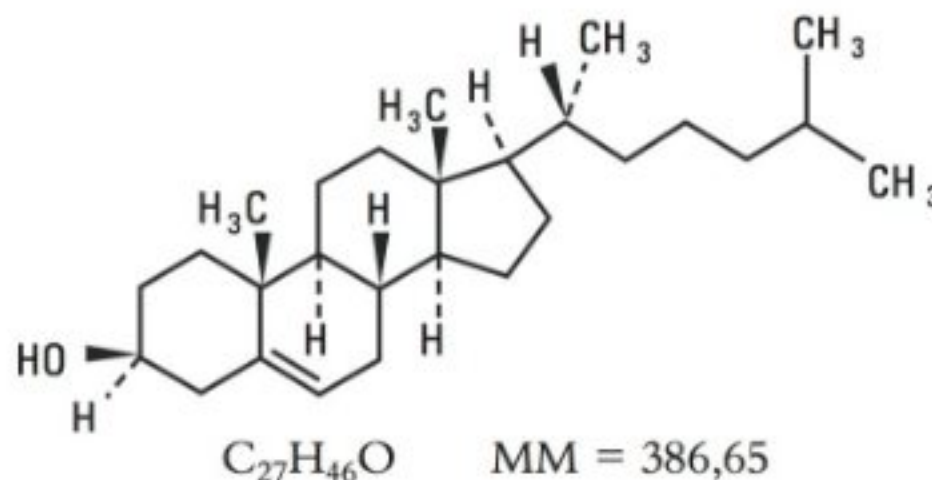
d. Usos (14)

(1) O álcool de lanolina é utilizado principalmente como agente emulsificante auxiliar em pomadas e em outras preparações tópicas, mas contém propriedades emolientes e de absorção de água.

(2) Como os alcoóis cetílico e estearílico, o álcool de lanolina quando adicionado à bases oleaginosas, como a vaselina, aumenta a sua capacidade de absorção de água; a adição de 5% de álcool de lanolina à vaselina aumentam em três vezes sua capacidade de absorver água.

e. Outros nomes: alcoóis da lã, álcool da graxa da lã.

9. Colesterol



a. Descrição: o colesterol apresenta-se na forma de grânulos, pós, agulhas ou folhas de cor branca a amarelo-clara. É quase inodoro, tem um ponto de fusão de 147 a 150°C e é sensível à luz.

b. Solubilidade: é insolúvel em água, pouco solúvel em álcool (1 g/100 mL) e em álcool desidratado (lentamente, 1 g/50 mL), e solúvel em acetona, álcool à quente e óleos vegetais.

c. Incompatibilidades: é um composto estável e não reativo.

d. Usos (14)

- (1) O colesterol é usado como agente emulsificante em pomadas e em outras preparações tópicas em concentrações de 0,3 a 5%.
- (2) Tem também propriedades emolientes e de absorção de água.

10. Monoestearato de Glicerila NF

a. Descrição

- (1) É constituído principalmente de uma mistura de monoésteres de glicerina com ácido esteárico ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$) e palmítico ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$). Pode conter um antioxidante (11).
- (2) É um sólido ceroso esbranquiçado, com sabor leve e agradável e odor graxo. Ele não funde abaixo de 55°C , e a densidade específica do líquido fundido é 0,92. O monoestearato de glicerila é sensível à luz.

b. Solubilidade: é insolúvel em água, mas solúvel em álcool a quente, acetona, óleo mineral ou óleos fixos.

c. Incompatibilidades: os produtos a base de monoestearato de glicerila que são autoemulsificantes (p. ex., Arlacel 165, Hodag CMS-D) são incompatíveis com compostos ácidos.

d. Usos (14)

- (1) É usado como um emulsificante não iônico em emulsões, tanto para emulsões óleo em água quanto água em óleo, líquidas e semissólidas. Também tem propriedades emolientes e fornece textura e viscosidade a preparações tópicas de vários tipos.
- (2) Também é utilizado em formas farmacêuticas sólidas para várias finalidades, tais como lubrificante em comprimidos e cápsulas, como modificador da liberação em formas farmacêuticas orais de liberação controlada e em supositórios e implantes. O monoestearato de glicerila autoemulsionável é também um ingrediente da Fattibase, uma base comercial para supositórios.
- (3) Embora o monoestearato de glicerila seja o ingrediente mais utilizado desse tipo, existem vários outros ésteres de glicerila, tal como o monooleato de glicerila. Para obter informações sobre os usos e propriedades desses materiais, consulte o *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.

11. Ácido Esteárico NF

a. Descrição

- (1) O Ácido Esteárico NF é constituído principalmente de uma mistura de ácido esteárico ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$) e palmítico ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$). O teor de ácido esteárico não é inferior a 40%, e o teor de ambos os ácidos, esteárico e palmítico, não é inferior a 90% (11). A NF também traz uma monografia sobre Ácido Esteárico Purificado em que o teor desse ácido não é inferior a 90%, e dos ácidos combinados não é inferior a 96% do total (11).
- (2) O ácido esteárico é um sólido ou pó cristalino, duro, branco a levemente amarelado, brilhante, com suave odor e sabor de sebo; funde aproximadamente a 55°C , sendo o ponto de fusão do ácido purificado de $69-70^\circ\text{C}$.
- (3) Ambos ácido esteárico e ácido esteárico purificado devem ser rotulados apenas para uso externo, a menos que eles sejam obtidos a partir de fontes comestíveis (11).

b. Solubilidade: o ácido esteárico é praticamente insolúvel em água. É solúvel 1 g em 20 mL de álcool ou 25 mL de acetona e em propilenoglicol.

c. Incompatibilidades

- (1) Conforme discutido no item d. (2), o ácido esteárico reage com álcalis e bases orgânicas para formar sabões. Na maioria dos casos, essa é uma reação desejada, como nos agentes emulsificantes do tipo sabão “nascente”, e na formação *in situ* de estearato de sódio na preparação dos Supositórios de Glicerina USP.
- (2) Ele também reage com hidróxidos de metais, formando estearatos insolúveis em água; os sais de zinco e cálcio reagem com o ácido esteárico nas bases para pomadas, formando grumos nas preparações (14).

d. Usos

- (1) O ácido esteárico é muito utilizado como agente emulsificante e solubilizante em preparações tópicas. É utilizado como lubrificante em comprimidos e cápsulas.
- (2) O ácido esteárico é a porção de ácido graxo do agente emulsificante usada nas bases emulsionadas óleo em água removíveis. A porção básica pode ser o hidróxido de potássio ou sódio, carbonato de sódio ou trietanolamina. Quando o ácido esteárico é adicionado em excesso, a fração não neutralizada é emulsionada como parte da fase oleosa. O ácido esteárico livre fornece aos cremes um brilho perolado; eles são conhecidos como *cremes evanescentes*. Devido a problemas de compatibilidade inerentes aos sabões, algumas formulações de *cremes evanescentes* usam surfactantes não iônicos, mas o ácido esteárico ainda é acrescentado para dar o brilho perolado desejado.

12. Polietilenoglicol (PEG) NF (11,15)**a. Descrição**

(1) O PEG tem a fórmula geral $H-[OCH_2CH_2]_nOH$.

(2) Os polietilenoglicóis estão disponíveis em vários graus, de 200 a 8.000, em que o número atribuído indica a massa molecular média (11). Aqueles com números de 200 a 600 são líquidos claros e viscosos, os PEGs 900 e 1.000 são sólidos moles, e os PEGs 1.450 a 8.000 são sólidos cerosos ou flocos de cor branca. Todos são inodoros e insípidos, e o pH de uma solução a 5% encontra-se na faixa de 4,5–7,5. Ver Tabela 24.1, no Capítulo 24, para obter mais informações sobre as densidades e pontos de fusão de cada um.

b. Solubilidade: apesar de todos os PEGs serem solúveis em água e em muitos solventes orgânicos, a sua solubilidade depende da sua massa molecular. Ver Tabela 24.1, no Capítulo 24, para solubilidades dos diferentes graus de PEG na água. Os PEGs líquidos são solúveis em acetona, álcool, glicerina e glicóis; os PEGs sólidos são solúveis em álcool e acetona e pouco solúveis em hidrocarbonetos alifáticos, mas são insolúveis em gorduras, óleos fixos e óleo mineral.

c. Incompatibilidades (14)

(1) Embora sejam muito estáveis, os polietilenoglicóis podem causar problemas para compostos sujeitos à oxidação, devido à presença de impurezas residuais de peróxidos provenientes do processo de fabricação.

(2) Outras incompatibilidades relatadas incluem a redução da atividade antibacteriana de alguns antibióticos, incluindo penicilina e bacitracina; a redução da eficácia dos conservantes parabenos, devido à ligação com PEG; a liquefação das bases de PEG com a adição de fenol, ácido tânico e ácido salicílico (embora a fórmula original USP para Pomadas de Ácido Benzáico e Salicílico, também conhecida como *Pomada de Whitfield*, utilize a pomada PEG como base); a descoloração de sulfanilamidas; a precipitação do sorbitol; o amolecimento ou outras reações com alguns plásticos e membranas filtrantes.

d. Usos (14)

(1) Polietilenoglicóis são bastante utilizados em produtos farmacêuticos e preparações. Eles são usados como bases para pomadas e supositórios, solventes, agentes indutores de viscosidade, plastificantes e lubrificantes para produção de comprimidos e cápsulas. Eles são aprovados para uso oral, para produtos tópicos, retais, oftalmológicos e parenterais.

(2) A sua utilidade é limitada pelo fato de eles poderem causar irritação em tecidos sensíveis, mucosas e pele lesada. Embora a sua solubilidade em água pareça fazer deles bons veículos para uso na pele queimada ou lesionada, eles devem ser usados com cautela nessas situações, tanto pela sua natureza irritante quanto pela existência de relatos de toxicidade sistêmica devido à absorção nessas áreas. Existem também relatos de reações de hipersensibilidade.

(3) O limite para produtos parenterais é de 30% v/v de PEG 300.

e. Outros nomes: PEG, Carbowax, Atpeg, Hodag PEG.

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 1151. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 617–621.
2. Marshall K, Foster TS, Carlin HS, Williams RL. Development of a compendial taxonomy and glossary for pharmaceutical dosage forms. Pharmacopeial Forum. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2003; 29(5).
3. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Front matter—NF: Excipients. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007.
4. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP Monografias. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007.
5. Marriot JF, Wilson KA, Langley CA, Belcher D. Pharmaceutical compounding and dispensing. London, UK: Pharmaceutical Press, 2006; 155–171.
6. Shrewsbury R. Applied pharmaceuticals in contemporary compounding, 2° ed. Englewood, CO: Morton Publishing Company, 2008; 117–129.
7. Reynolds JEF, ed. Martindale: The extra pharmacopoeia, 30° ed. London: The Pharmaceutical Press, 1993; 1111.
8. Thompson, MICROMEDEX, Inc. USP DI vol. III, 27° ed. Englewood, CO: Autor, 2007.
9. Clark EW, et al. Lanolin with reduced sensitizing potential. Contact Dermatitis 1977; 3: 69–74.
10. Ecanow B, Siegel FP. Dermatology. Em: King RE, ed. Dispensing of medications, 9° ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 78–79.
11. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. NF Monografias. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
12. Swinyard EA, Lowenthal W. Pharmaceutical necessities. Em: Gennaro AR, ed. Remington's the science and practice of pharmacy, 18° ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1990; 1310–1312.
13. Reilly WJ. Pharmaceutical necessities. Em: University of the Sciences in Philadelphia, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21st ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 1074–1079.
14. Rowe R, Sheskey P, Weller P, eds. Handbook of pharmaceutical excipients, 5° ed. Washington, DC: APhA Publications, 2005.
15. Plaxco JM. Suppositories. Em: King RE, ed. Dispensing of medications, 9° ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 93.
16. Crowley MM. Solutions, emulsions, suspensions, and extracts. Em: University of the Sciences in Philadelphia, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21° ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 772.
17. Harvey, SC, Swinyard EA. Sympathomimetic Drugs. Em: Martin EW, ed. Remington's Practice of Pharmacy, 12° ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1961; 831.

Bases para Supositórios

Melgardt de Villiers, PhD

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Propriedades desejáveis das bases para supositórios

Classificação e características das bases para supositórios

I.

DEFINIÇÕES

- A. Supositórios:** “Supositórios são corpos sólidos de diversos pesos e formas, adaptados para introdução nos orifícios retal, vaginal ou uretral do corpo humano. Normalmente fundem, amolecem ou se dissolvem à temperatura corporal. Um supositório pode agir como protetor ou paliativo dos tecidos locais ou como transportador de substâncias terapêuticas para obtenção de uma ação sistêmica ou local” (1). – USP.
(Ver a seção de definições e nomenclatura no Capítulo 31, Supositórios, para uma discussão sobre a proposta de alteração da nomenclatura da forma farmacêutica supositório.)
- B.** De acordo com a USP, há seis classes gerais de bases para supositórios (1):
1. Manteiga de cacau
 2. Substitutos da manteiga de cacau
 3. Gelatina glicerinada
 4. Base de polietilenoglicol
 5. Base surfactante
 6. Supositórios obtidos por compressão ou insertes
- C.** De acordo com Allen (2), quatro classes de bases para supositórios são descritas, conforme suas propriedades de fusão ou dissolução:
1. A primeira é a base graxa ou oleosa, que deve fundir à temperatura corporal para liberar a substância ativa.
 2. A segunda é a base de gelatina glicerinada, que absorve a água e se dissolve liberando a substância ativa.
 3. A terceira é constituída de polímeros solúveis ou miscíveis em água e agentes surfactantes.
 4. O quarto é um grupo de bases contendo agentes desintegrantes, gomas naturais, agentes efervescentes, colágeno, fibrina, hidrogéis, etc.

II.

PROPRIEDADES DESEJÁVEIS DAS BASES PARA SUPOSITÓRIOS

- A.** Química e fisicamente estáveis sob condições normais de uso e armazenamento.
B. Não reativas e compatíveis com uma ampla variedade de fármacos e agentes auxiliares.
C. Livres de odores desagradáveis.

- D. Esteticamente atraentes.
- E. Não tóxicas, não sensibilizantes e não irritantes para os tecidos sensíveis.
- F. Características de expansão-contração que reduzem apenas o suficiente sobre refrigeração, para que a liberação a partir do molde seja facilitada.
- G. Capacidade de se fundir ou dissolver no local de administração para liberar o fármaco.
- H. Não liga-se aos fármacos.
- I. Capacidade de misturar ou absorver pequenas quantidades de água.
- J. Viscosidade suficientemente baixa para fluir com facilidade, quando fundida, e alta o suficiente para manter incorporadas as partículas sólidas de um fármaco.
- K. Capacidade de umectação e/ou emulsificação para que se espalhe, disperse e libere a(s) substância(s) ativa(s) no local de administração.

III.

CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DAS BASES PARA SUPOSITÓRIOS

As seis classes gerais de bases para supositórios identificadas pela USP (1) são apresentadas aqui. As descrições e solubilidades das bases ou dos componentes das bases formam um conjunto de informações obtidas a partir do *Remington's Science and Practice of Pharmacy* (3), do *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (4), das monografias oficiais da USP-NF (5,6) e de outras referências citadas. Informações adicionais sobre cada substância, incluindo referências de artigos de pesquisa originais, podem ser encontradas no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.

A. Manteiga de Cacau NF

1. Descrição

- a. A manteiga de cacau é a gordura das sementes da *Theobroma cacao* (chocolate). Pode ser obtida espremendo as sementes ou extraído com solventes orgânicos. Do ponto de vista químico, é uma mistura de triglicerídeos e de ácidos graxos insaturados e saturados, principalmente ácido esteárico, palmítico, oleico, láurico e linoleico.
- b. É um sólido amarelo, insípido e de odor suave. É sólido à temperatura ambiente, mas funde à temperatura corporal; apresenta ponto de fusão entre 31 e 34°C. A densidade específica da manteiga de cacau após fusão varia entre 0,858 a 0,864. É disponível em barra ou ralada.
- c. Não contém emulsificantes, por isso não absorve quantidades significativas de água. O Tween 61, um surfactante lipofílico, não iônico, sólido e graxo, pode ser adicionado (5–10%) para aumentar as propriedades de absorção de água da manteiga de cacau (7), embora a adição de surfactantes não iônicos pareça fornecer supositórios com baixa estabilidade durante o armazenamento (8).

2. Solubilidade: é insolúvel em água, ligeiramente solúvel em álcool e solúvel em álcool absoluto em ebulição.

3. Incompatibilidades: o problema de compatibilidade mais notável da manteiga de cacau é a redução do seu ponto de fusão com a adição de fármacos como hidrato de cloro, fenol e timol. Isso pode ser contornado pela adição de 4 a 6% de cera branca ou 18 a 28% de cera de ésteres cetílicos, mas a determinação da quantidade exata que propicie uma temperatura de fusão adequada pode ser difícil e demorada (9). Um grupo de fórmulas bem sucedidas de supositórios de hidrato de cloral, incluindo algumas contendo manteiga de cacau, encontra-se publicado (10).

4. Vantagens

- a. A manteiga de cacau é suave e não irritante aos tecidos sensíveis. É também um excelente emoliente, sendo usada isoladamente ou em produtos tópicos que requeiram essa propriedade.
- b. Devido ao fato de a manteiga de cacau apresentar vários usos, além da preparação de supositórios, ela encontra-se disponível em muitas farmácias. É também uma base que pode ser usada na preparação de supositórios por moldagem manual; nesse caso, o uso de equipamentos ou de moldes especiais não é necessário. Essas duas propriedades a tornam útil quando a preparação de um supositório personalizado é necessária.
- c. A manteiga de cacau tem uma temperatura de solidificação de 12 a 13°C abaixo do seu ponto de fusão. Isso facilita a sua transferência para o molde de supositórios antes de solidificar (7).
- d. A manteiga de cacau está disponível na forma ralada. Isso elimina o aspecto de consumo de tempo na manipulação dos supositórios.

5. Desvantagens

- a. Devido ao baixo ponto de fusão, a manteiga de cacau e seus supositórios devem ser armazenados a uma temperatura ambiente controlada ou no refrigerador. É recomendado que a temperatura de armazenamento não exceda 25°C.

- b. Ela tem a desvantagem de apresentar diferentes formas polimórficas com pontos de fusão ainda mais baixos: 18, 24, e 28 a 31°C (7). Os supositórios de manteiga de cacau são, portanto, difíceis de preparar.
 - (1) A manteiga de cacau pode ser facilmente superaquecida e, quando isso acontece, pode solidificar como uma das formas polimórficas de mais baixo ponto de fusão. Isso significa que os supositórios preparados inadequadamente podem fundir-se à temperatura ambiente ou quando manuseados pelo paciente durante a inserção.
 - (2) Um banho-maria morno com temperatura controlada deve ser utilizado para a fusão da manteiga de cacau. Se a manteiga de cacau tiver se tornado um líquido claro, de coloração amarelada, e se o seu ponto de fusão tiver sido excedido, todos os cristais β terão sido destruídos, e os supositórios resultantes apresentarão uma temperatura de fusão abaixo da temperatura desejada de 34 a 35°C. Um exemplo de procedimento de preparação com o uso de temperaturas adequadas para o banho-maria e para a fusão da manteiga de cacau é dado no Exemplo 31.1, no Capítulo 31, Supositórios.
- c. Como em todas as bases graxas, os supositórios de manteiga de cacau podem produzir perfis de liberação lentos e erráticos para alguns fármacos. A liberação de um fármaco contido em uma base graxa, como a manteiga de cacau, para o meio aquoso da cavidade corporal, depende do coeficiente de partição água/base desse meio. Isso pode ser um problema, visto que muitas moléculas orgânicas de fármacos são insolúveis em água e lipofílicas, exceto quando estiverem presentes como um sal, na forma ionizada.
 - (1) Por esse motivo, do ponto de vista da biodisponibilidade, as formas hidrossolúveis (sal) dos fármacos (com elevado coeficiente de partição água/base) devem ser usadas sempre que possível com a manteiga de cacau, em especial quando a obtenção de um efeito sistêmico for desejado. Por exemplo, se o fenobarbital precisa ser incorporado em uma base de manteiga de cacau, o seu sal sódico é a forma preferida para o uso. Esse princípio é ilustrado no Exemplo de Prescrição 31.2, no Capítulo 31.
 - (2) Para fármacos, como o acetaminofeno, que não apresentam uma forma solúvel em água, a manteiga de cacau não é uma boa escolha de base para supositório (11).

B. Substitutos da manteiga de cacau

1. Descrição

- a. A USP tem a seguinte descrição para substitutos da manteiga de cacau:

Bases graxas para supositórios podem ser produzidas a partir de vários óleos vegetais, como o óleo de coco ou palmiste, que foram modificados por esterificação, hidrogenação e fracionamento, para obter produtos apresentando diversas composições e temperaturas de fusão (p. ex., óleo vegetal hidrogenado e graxa dura). Esses produtos podem ser elaborados com a finalidade de reduzir a rancificação. Ao mesmo tempo, características como intervalos estreitos entre as temperaturas de fusão e solidificação e faixas de fusão adaptáveis a várias formulações e condições climáticas podem ser otimizadas (1).

- b. Quimicamente, esse tipo de base é constituída de uma mistura de ésteres triglicerídeos de ácidos graxos saturados de C-12 a C-18, com menores quantidades de mono e diglicerídeos. Outros aditivos incluem a cera de abelha, lecitina, polissorbato, alcoóis graxos etoxilados e glicerídeos graxos parcialmente etoxilados (4). Como pode ser visto posteriormente nas descrições de algumas bases sintéticas graxas comercialmente disponíveis, esse tipo de base também contém surfactantes, agentes autoemulsionáveis e agentes suspensores.
- c. Substitutos para a manteiga de cacau foram inicialmente desenvolvidos na Europa durante a Segunda Guerra Mundial, devido à disponibilidade limitada dessa substância. Nos últimos anos, os fornecedores de matérias-primas para manipulação nos Estados Unidos desenvolveram produtos adicionais desse tipo (8). Vários deles são descritos aqui.
- d. Witepsol
 - (1) O Witepsol é um sólido esbranquiçado, ceroso, sólido e friável que funde a um líquido claro a amarelado; é praticamente inodoro e possui densidade de 0,95 a 0,98 a 20°C. Ele contém agentes emulsificantes e absorve uma pequena quantidade de água (4,8).
 - (2) Embora o *Handbook of Pharmaceutical Excipients* liste 20 diferentes tipos de Witepsol, o H15 é o mais disponível para farmacêuticos. Apresenta uma faixa de temperatura de fusão de 33,5 a 35,5°C (4), que é bastante próxima da sua faixa de congelamento de 32 a 34°C (8).
 - (3) Apesar de alguns farmacêuticos falarem bem das bases Witepsol, outros reportam resultados pobres ou não reprodutíveis. Embora os supositórios preparados com essa base solidifiquem rapidamente e se contraíam saindo facilmente do molde, há relatos de problemas com produtos que se quebram em pedaços ao serem removidos do molde.

- e. Fattibase (Paddock Laboratories)
 - (1) A Fattibase é um sólido opaco, branco, ceroso, inodoro e insípido. Sua densidade específica a 37°C é de 0,89. É uma mistura de triglicerídeos dos óleos de palma, palmiste e coco, mais os agentes autoemulsionáveis estearato de polioxil e monoestearato de glicerila, que servem como agentes emulsificantes e suspensores (12).
 - (2) Funde no intervalo de 32 a 36,5°C, mas as instruções de seu fabricante, Paddock Labs, afirma que a base deve ser aquecida lenta e uniformemente entre 49 e 54°C, antes da adição das substâncias ativas. A base fundida deve ser vertida para o molde quando a mistura estiver entre 43 e 49°C. A base não deve ser aquecida acima de 60°C e a utilização de fornos micro-ondas para aquecê-la não é recomendada (12,13).
 - (3) A Fattibase tem as vantagens da manteiga de cacau, sem apresentar as dificuldades causadas pelo sensível intervalo de fusão e polimorfismo dela. Os supositórios preparados a partir dessa base são facilmente retirados do molde; uma leve lubrificação dos moldes com um óleo vegetal pode ser realizada, se necessário.
 - f. Fattyblend (Gallipot Inc.) (14)
 - (1) A base de supositório Fattyblend exibe a característica inerente à manteiga de cacau de fusão à temperatura corporal sem o polimorfismo. Ela oferece uniformidade, odor agradável e as características de baixa irritação, bem como excelentes propriedades de liberação de molde, em comparação à manteiga de cacau.
 - (2) Contém triglicerídeos dos óleos de palma, palmiste e coco, bem como emulsificantes e agentes suspensores.
 - (3) Também é usada em bálsamos para lábios e batons por ser insípida.
 - g. Supposiblend (Gallipot Inc.) (14)
 - (1) É apresentada como uma bola de bases para supositórios de triglicerídeos (gordura do tipo mistura de ácido) a partir de óleos vegetais, principalmente óleo de dendê, que resiste à oxidação, e não apresenta o polimorfismo da manteiga de cacau.
 - (2) Possui um intervalo de fusão de 34 a 37°C. Contraí-se ligeiramente durante o resfriamento, o que confere excelentes características de liberação do molde.
 - (3) Contém emulsificantes que permitem a absorção de pequenas quantidades de soluções aquosas.
 - h. Supposibase-F (Hawkins) (15)
 - (1) Semelhante à Supposiblend, a Supposibase-F é uma base de supositório que se apresenta na forma de péletes e é preparada a partir de óleos vegetais refinados, hidrogenados e desodorizados, principalmente o óleo de palmiste. É relatada como tendo boa estabilidade química, pouca tendência à oxidação, estabilidade física e polimorfismo mínimo.
 - (2) Funde entre 34 a 37°C.
2. Solubilidade: substitutos da manteiga de cacau são praticamente insolúveis em água e ligeiramente solúveis em álcool a quente.
 3. Incompatibilidades: os substitutos da manteiga de cacau podem apresentar as dificuldades dela, no que diz respeito à redução da temperatura de fusão na presença de certos fármacos.
 4. Vantagens
 - a. As bases graxas são preferíveis devido a sua suavidade e ao fato de não causarem irritação aos tecidos sensíveis.
 - b. Algumas das versões sintéticas da manteiga de cacau, disponíveis comercialmente, são mais fáceis de manusear do que a manteiga de cacau, pois elas não são tão suscetíveis às pequenas variações na temperatura de fusão e, ao contrário da manteiga de cacau, apresentam problemas mínimos de polimorfismo.
 - c. Algumas das bases graxas sintéticas especialmente formuladas incluem surfactantes e agentes autoemulsionáveis que melhoram a liberação dos fármacos e a biodisponibilidade (16).
 5. Desvantagens
 - a. Por causa de seus pontos de fusão relativamente baixos, essas bases sintéticas e seus supositórios devem ser armazenados à temperatura ambiente controlada ou sob refrigeração.
 - b. Conforme discutido na seção sobre manteiga de cacau (ver Seção III.A), bases graxas tendem a ter liberação lenta e errática de fármacos insolúveis em água, embora as bases formuladas com surfactantes e emulsificantes sejam relatadas como superiores a esse respeito (16). Ainda assim, formas de fármacos ionizados solúveis em água (saís) devem ser usadas, quando possível, com bases graxas, em especial quando um efeito sistêmico for desejado. Para os fármacos que não possuem formas solúveis em água, os resultados terapêuticos devem ser monitorados para a garantia de uma liberação adequada a partir da forma farmacêutica. Isso

Tabela 24.1 Propriedades físico-químicas dos polietilenoglicóis

Grau (MM média)	Faixa de MM	Forma física	Densidade a 20°C ^a ou 60°C ^b	Faixa de fusão (°C)	Solubilidade em água (m/m, 20°C)	pH da solução 5%
300	285 a 315	Líquida	1,1250 ^a	-15 a -8	Completo	4,5 a 7,5
400	380 a 420	Líquida	1,1254 ^a	4 a 8	Completo	4,5 a 7,5
600	570 a 630	Líquida	1,1257 ^a	20 a 25	Completo	4,5 a 7,5
1.000	950 a 1.050	Sólido mole	1,0926 ^b	37 a 40	80	4,5 a 7,5
1.450	1.300 a 1.600	Sólido mole ou flocos	1,0919 ^b	43 a 46	72	4,5 a 7,5
3.350	3.000 a 3.700	Flocos ou pó	1,0926 ^b	54 a 58	67	4,5 a 7,5
4.600	4.400 a 4.800	Flocos ou pó	1,0926 ^b	57 a 61	65	4,5 a 7,5
8.000	7.000 a 9.000	Flocos ou pó	1,0845 ^b	60 a 63	63	4,5 a 7,5

Fonte: The Dow Chemical Company, Carbowax and Carbowax Sentry Product Data Sheets (<http://www.dow.com/polyglycols/carbowax/index.htm>).

^aDensidades medidas a 20°C para aqueles que são líquidos a essa temperatura (300, 400, 600).

^bDensidades medidas a 60°C para os que não são líquidos a temperatura de 20°C (1.000-8.000).

é ilustrado com a formulação do supositório de indometacina no Exemplo de Prescrição 31.1, no Capítulo 31.

C. Bases de gelatina glicerinada

1. Descrição: esta base consiste em 70 partes de glicerina, 20 partes de gelatina e 10 partes de água (1). O método de preparação é semelhante à base de goma de mascar glicerinada, que é descrita na Tabela 26.3, no Capítulo 26.
2. Essas bases são utilizadas com pouca frequência, pois são mais difíceis de preparar e oferecem poucas vantagens.
3. O material da base tem consistência elástica e suave (parecida com balas de goma), o que a torna adequada para administração vaginal, porém não suficientemente firme para uso retal.
4. As bases não fundem, mas se dissolvem lentamente nas secreções das mucosas da vagina; elas são recomendadas para liberação sustentada de agentes antimicrobianos locais (7). Os supositórios à base de gelatina glicerinada devem ser umedecidos antes da inserção.
5. Os supositórios de gelatina glicerinada são higroscópicos, devendo ser dispensados em recipientes herméticos.
6. Essas bases são reportadas como suscetíveis ao crescimento de bactérias e fungos, portanto devem ser armazenadas sob refrigeração e/ou conter um conservante (p. ex., metilparabeno 0,18%, propilparabeno 0,02%) (8).

D. Bases de polietilenoglicol

1. Descrição: as bases para supositórios de polietilenoglicol são constituídas por misturas de polímeros de polietilenoglicóis de várias massas moleculares. O polietilenoglicol é descrito no Capítulo 23, Bases para pomadas, e as propriedades de alguns PEGs, frequentemente usados em aplicações farmacêuticas, são dadas na Tabela 24.1. As fórmulas de algumas bases para supositórios de PEG são dadas na Tabela 24.2.
2. Algumas bases de supositórios comercialmente disponíveis contendo PEG também têm em sua formulação componentes adicionais, como surfactantes. Duas bases amplamente utilizadas são Polybase (Paddock Labs) e PEGblend (Gallipot Inc.) contêm uma mistura de polietilenoglicóis mais o emulsificante polissorbato 80. A Polybase é um sólido branco com massa molecular média de 3.440 e densidade específica de 1,177 a 24°C (13,17).
3. As bases de PEG são formuladas de modo que não fundam à temperatura corporal, mas que se dissolvam nos fluidos corporais. Os supositórios preparados com essas bases devem ser umedecidos com água antes da inserção.
4. Vantagens
 - a. Os supositórios de PEG são facilmente preparados por fusão.
 - b. Quando formulados com uma mistura apropriada de PEGs, dissolvem-se nos fluidos das cavidades corporais e liberam a(s) substância(s) ativa(s), tanto hidrofílicas como lipofílicas. Desde que haja secreções aquosas suficientes, liberam o fármaco de maneira mais reproduzível do que as bases lipofílicas.
 - c. Como seu ponto de fusão é facilmente controlado por misturas apropriadas dos polímeros, essas bases e seus supositórios não requerem temperaturas de armazenamento cuidadosamente monitoradas.

Tabela 24.2 Bases de polietilenoglicol (PEG)**Base 1**

PEG	8.000	50%
PEG	1.540	30%
PEG	400	20%

A base 1 é uma boa base de supositórios solúvel em água para uso geral.

Base 2

PEG	3.350	60%
PEG	1.000	30%
PEG	400	10%

A base 2 é boa base para uso geral, sendo um pouco mais macia do que a Base 1 e dissolvendo com mais facilidade.

Base 3

PEG	8.000	40%
PEG	1.540	70%

A base 3 tem um ponto de fusão mais elevado, o que geralmente é suficiente para compensar a redução do ponto de fusão causada por alguns fármacos, como hidrato de cloral.

Base 4

PEG	8.000	40%
PEG	400	60%

Base 5

PEG	8.000	20%
PEG	400	80%

As bases 4 e 5 são usadas na preparação de supositórios de progesterona. Relatos de manipuladores, em contato com a autora, descrevem que a base 5 é melhor para essa finalidade.

Base 6

PEG	8.000	60%
PEG	1.540	25%
Álcool Cetílico		5%
Água		10%

A base 6 pode ser usada para fármacos solúveis em água.

Bases 1, 2, 3, 4 e 6 são encontradas em: Plaxco JM, Suppositories. In: King RE, ed. Dispensing of medications, 9ª ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 93-94.

5. Desvantagens

- Os supositórios de PEG causam irritação nos tecidos das cavidades corporais, portanto têm menos aceitação pelo paciente que os supositórios preparados a partir de bases graxas.
- São incompatíveis com uma extensa lista de fármacos, especialmente os propensos à oxidação. Exemplos específicos são fornecidos na descrição do polietilenoglicol, no Capítulo 23.
- Interagem com o poliestireno, o plástico frequentemente usado nos recipientes de dispensação do medicamento; portanto, os supositórios **não** devem ser dispensados em recipientes desse material, a menos que sejam recobertos primeiro com papel alumínio.

E. Bases dispersíveis em água ou surfactantes:

- Vários surfactantes não iônicos, como os ésteres do sorbitano etoxilados e os estearatos de polioxietileno, são usados isoladamente ou em combinação com outros veículos, para a preparação de bases para supositórios (1).
- As bases desse tipo não são muito usadas na manipulação, pois são mais complicadas para formular.
- Se formuladas corretamente, tais bases têm pontos de fusão e consistências ideais. Como contêm surfactantes, dispersam-se rapidamente nos fluidos das cavidades corporais.
- Uma mistura, que pode ser facilmente preparada na farmácia, contém 60% de Tween 61 e 40% de Tween 60 (7). Esses dois componentes são sólidos à temperatura ambiente. Eles são disponibilizados por fornecedores de materiais para manipulação.

F. Supositórios em comprimidos ou insertes

1. Os supositórios vaginais (agora referidos como *insertes vaginais*) são ocasionalmente preparados pela compressão de materiais pulverizados em uma forma adequada. Eles estão preparados também por meio de encapsulação em cápsulas de gelatina mole (1).
2. O método de compressão é adequado para supositórios que contenham fármacos termolábeis ou uma grande proporção de compostos insolúveis.
3. Esse método oferece a possibilidade de obter supositórios de muitas formas e tamanhos.
4. O diluente utilizado é quase sempre lactose combinada com um agente desintegrante, um dispersante e um lubrificante.

- G.** A liberação do fármaco a partir de bases para supositórios é um processo complexo e imprevisível. A etapa limitante para a velocidade de liberação de fármaco não está apenas relacionada ao uso de bases graxas que se fundem ou de bases de PEG que se dissolvem, mas também ao tempo necessário para que o fármaco seja particionado e se espalhe no lúmen retal ou vaginal. Na prática, visto que estudos de biodisponibilidade são frequentemente impraticáveis, é importante avaliar a eficácia do sistema de liberação por meio do frequente monitoramento dos resultados terapêuticos.

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 1151. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 622–623.
2. Allen LV. Compounding rectal dosage forms. Part II. Secundum Artem, 14 (4) (<http://www.paddocklabs.com/forms/secundum/volume14.4.pdf>).
3. Block LH. Medicated topicals. Em: University of the Sciences in Philadelphia, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21ª ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 883–886.
4. Rowe R, Sheskey P, Weller P, eds. Handbook of pharmaceutical excipients, 5ª ed. Washington, DC: APhA Publications, 2005.
5. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. NF monographs. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
6. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Front matter—NF: Excipients. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Autor, 2006.
7. Coben LJ, Lieberman HA. Suppositories. Em: Lieberman HA, Lachman L, Kanig J, eds. The theory and practice of industrial pharmacy, 3ª ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986; 564–588.
8. Plaxco JM. Suppositories. Em: King RE, ed. Dispensing of medication, 9ª ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 93–94.
9. King JC. Suppositories. Em: Martin EW, ed. Dispensing of medication, 7ª ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1971; 849.
10. Schumacher GF. Chloral hydrate suppositories. Am J Hosp Pharm 1966; 23: 110.
11. Feldman S. Bioavailability of acetaminophen suppositories. Am J Hosp Pharm 1975; 32: 1173–1174.
12. Fattibase Product Data Sheet, Paddock Laboratories, Minneapolis, MN.
13. Paddock Laboratories Customer Service Department. Personal correspondence. Minneapolis, MN: Paddock Laboratories, Inc.
14. Gallipot Inc. Brochure. 2400 Pilot Knob Road, St. Paul, MN 55120, E-mail: (info@www.gallipot.com/).
15. Hawkins Inc. 2008 Hawkins Pharmacy Compounding Catalog. 3000 East Hennepin Avenue, Minneapolis, MN 55413, E-mail: pharmcs@www.hawkinsinc.com/pharmaceutical).
16. Yamazaki M, Soichi I, Sasaki N, et al. Comparison of three test methods for suppositories. Pharmacopeial forum. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1991; Setembro–Outubro; 2427–2437.
17. The Dow Chemical Company. Carbowax and Carbowax Sentry Product Data Sheets. (<http://www.dow.com/polyglycols/carbowax/index.htm>).

Parte V

Formas Farmacêuticas não Estéreis e sua Preparação

Pós

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Uso farmacêutico dos pós

Vantagens das formas farmacêuticas sólidas

Propriedades desejáveis dos pós

Princípios para manipulação dos pós

Pós não divididos

Manipulação de pós divididos

Compatibilidade, estabilidade e prazo de validade

Exemplos de prescrição

I.

DEFINIÇÕES

- A. Pós:** Pós são definidos no Capítulo {1.151} da *USP 31*, Formas farmacêuticas, como “misturas secas de fármacos e/ou excipientes finamente divididos que podem ser destinados ao uso interno (pós orais) ou externo (pós tópicos)” (1). Uma definição similar é fornecida no *CDER Data Standards Manual*, publicado pela FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), <http://www.fda.cder/dsm/DRG/drg00201.htm>, acessado em março de 2008.
- B. Pó:** na nova nomenclatura da USP para formas farmacêuticas, o termo “pó” é definido de modo mais geral como “um sólido ou mistura de sólidos reduzidos a um estado finamente dividido” (2). (Ver a introdução do Capítulo 27 para a uma explicação e discussão da proposta revisada da nova nomenclatura da USP.)
- C.** Os tipos de pó citados a seguir apresentam propriedades físicas que exigem um tratamento especial. Além das informações dadas neste capítulo, problemas de compatibilidade e estabilidade para estes pós são discutidos no Capítulo 37.
- 1. Pós eflorescentes** são fármacos ou produtos químicos que contêm água de hidratação que pode ser liberada quando eles são manipulados ou armazenados em condições de baixa umidade relativa.
 - 2. Pós higroscópicos** são fármacos ou produtos químicos sólidos que absorvem a umidade do ar.
 - 3. Pós deliquescentes** são pós higroscópicos que podem absorver umidade do ar suficiente para se dissolverem, formando uma solução.
 - 4. Mistura eutética** é uma mistura de duas ou mais substâncias sólidas que podem se liquefazer quando misturadas à temperatura ambiente.

II. USO FARMACÊUTICO DOS PÓS

- A. Os pós tópicos são aplicados sobre a pele para exercerem um efeito local.
- B. Os pós para uso interno oferecem um método conveniente de dispensar fármacos não potentes no estado sólido, cujas doses requerem volumes moderados a grandes desses produtos. Pós de doses múltiplas são usados mais comumente na terapêutica como antiácidos, laxantes, antidiarreicos e misturas de eletrólitos para reidratação. Pós de doses múltiplas também oferecem uma forma conveniente para dispensar duchas vaginais. No momento da administração, o paciente ou o responsável deve medir a dose utilizando uma colher ou uma xícara. Essa forma farmacêutica não pode ser usada para os fármacos que requerem doses exatas e precisas.
- C. Os pós podem ser dispensados como pós divididos, também conhecidos como *chartulae*. Nesse caso, o manipulador pesa cada dose do pó separadamente e o acondiciona em pacotes individuais pequenos. No momento da administração, o paciente ou o responsável mistura o conteúdo do pacote em um veículo. Quando o medicamento é destinado ao uso oral, os pós podem ser misturados com alimentos moles, como pudim ou geleia, para facilitar a administração. Essa forma de administração é útil quando o uso de uma forma farmacêutica sólida é desejável, mas o medicamento não é fabricado na dose necessária, ou quando ele é fornecido na forma de cápsulas ou comprimidos, mas o paciente não consegue engolir essas formas farmacêuticas.
- D. Os pós para uso interno também podem ser encapsulados em cápsulas de gelatina dura ou usados na produção de comprimidos. Como a quantidade de fármaco formulado em comprimidos e cápsulas pode ser medida com precisão e exatidão, tais sistemas são ideais para a administração de medicamentos potentes. A manipulação de cápsulas é discutida no Capítulo 26.
- E. Como quase todos os fármacos encontram-se no estado sólido, os pós são utilizados como matérias-primas de partida para preparação da maior parte das outras formas farmacêuticas.

III. VANTAGENS DAS FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

- A. Fármacos e substâncias químicas são mais estáveis como sólidos secos.
- B. Como são secos e pouco volumosos, os comprimidos, as cápsulas e os pós divididos são acondicionados, transportados, administrados e armazenados mais facilmente do que as suspensões ou soluções.
- C. O sabor indesejável é menos marcante quando as substâncias estão em forma sólida do que em solução. O sabor pode ser mascarado por completo quando fármacos são dispensados no interior de cápsulas ou comprimidos revestidos.
- D. A exatidão da dose é mais facilmente obtida nas formas farmacêuticas de dose unitária, como comprimidos, cápsulas e pós divididos.
- E. A liberação controlada é muito mais fácil de ser obtida com formas farmacêuticas sólidas do que com as líquidas.

IV. PROPRIEDADES DESEJÁVEIS DOS PÓS

- A. Quando destinados à aplicação tópica, os pós devem estar divididos de forma exata e apresentar tamanhos de partícula uniformes, ser macios ao toque e não irritantes à pele. Eles devem ter livre escoamento e serem facilmente espalhados na superfície da pele.
- B. Os pós para uso interno também devem ser divididos de forma exata e apresentar tamanhos de partícula uniformes, pois a velocidade de dissolução e a biodisponibilidade dependem do tamanho da partícula do fármaco.
 1. A velocidade de dissolução pode ser expressa pela equação de Noyes-Whitney:

$$\frac{dC}{dt} = KS (C_s - C)$$

em que:

dC/dt = mudança na concentração em função do tempo (ou taxa de dissolução)

K = constante de velocidade de dissolução

S = área superficial do sólido

C_s = solubilidade do sólido

C = concentração do fármaco na solução no tempo = t

2. Como a área superficial (S) de uma determinada quantidade de sólidos aumenta a medida que o tamanho das partículas é reduzido, quanto menor for o tamanho das partículas, maior será a área superficial e mais rápida será a velocidade de dissolução.
- C. Mesmo quando o pó é usado como matéria-prima para a preparação de uma outra forma farmacêutica, o tamanho das partículas é de grande importância. Ele não só afeta a velocidade de dissolução



Tamises.

e a biodisponibilidade dessas preparações, como também pode afetar a velocidade de sedimentação (nas suspensões) e o conforto na aplicação (nas suspensões, pomadas e cremes de uso tópico).

- D. Para os pós de doses múltiplas, é importante que o tamanho da partícula seja uniforme, pois partículas de diferentes tamanhos tendem a segregar quando em repouso ou quando o pó está sendo transportado. A segregação pode resultar em uma dose inexata.
- E. O tamanho das partículas para a maioria dos pós farmacêuticos é determinado por tamisação, e os termos descritivos usados para classificar os pós denotam a porcentagem de pó na amostra que passa através de um tamis com uma determinada abertura de malha.
 1. As características dos tamises são especificadas pela International Organization for Standardization Specifications ISO 3310-1: Test Sieves – Technical Requirements and Testing, e a determinação do tamanho da partícula utilizando tamises é descrita no Capítulo <786> da USP, Estimativa de distribuição do tamanho de partícula por tamisação analítica. A Tabela 25.1 mostra as aberturas de malha dos tamises utilizados para medir o tamanho de partícula dos pós de interesse farmacêutico. A tabela da coluna “tamis U.S. n^o” fornece o que é comumente chamado de *abertura de malha*, um número oriundo do número de aberturas por polegada linear da malha do tamis. Quanto maior o número de malha, menor é a abertura do tamis e menores são as partículas que passam por ele.
 2. Os pós quase nunca apresentam um tamanho de partícula completamente uniforme, mas ao contrário, apresentam uma distribuição de tamanhos de partícula. Portanto, mesmo utilizando tamises para medir o tamanho das partículas, os resultados são apresentados como a

Tabela 25.1 Tamanhos-padrões de tamises

Abertura da malha	Tamis U.S. n ^o
4,00 mm	5
2,00 mm	10
1,40 mm	14
1,00 mm	18
850 µm	20
710 µm	25
600 µm	30
500 µm	35
425 µm	40
355 µm	45
300 µm	50
250 µm	60
212 µm	70
180 µm	80
150 µm	100
125 µm	120
106 µm	140
90 µm	170
75 µm	200
63 µm	230

Tabela 25.2 Classificação dos pós por tamanho

Classificação do pó	d_{50} abertura da malha (μm)
Muito grosso	> 1.000
Grosso	355 a 1.000
Moderadamente fino	180 a 355
Fino	125 a 180
Muito fino	90 a 125

Fonte: The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo (811). 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 339–340.

porcentagem da amostra que passa por um tamis ou as especificações definirão que todo o pó deve passar através de um tamis com uma dada abertura de malha. Por exemplo, a monografia da USP para a Suspensão Oral de Cetoconazol manipulada afirma: “Se comprimidos forem usados, os pós obtidos a partir destes passem por um tamis de malha 40 ou 45” (3). A USP também recomenda que pós de uso tópico passem através de um tamis de malha 100 (1).

- Os termos descritivos, como finos ou grossos, são usados para descrever o grau de divisão do pó. A classificação utilizada pela USP para esse fim é fornecida na Tabela 25.2, na qual a denominação d_{50} significa “a menor abertura do tamis através do qual passam 50% ou mais das partículas do pó” (4).
- Tamises pequenos (3 polegadas de diâmetro) e médios (8 polegadas de diâmetro), apresentando aberturas de malha adequadas para a manipulação de pós farmacêuticos, estão disponíveis a um preço modesto, junto a alguns fornecedores de materiais para manipulação.

V. PRINCÍPIOS PARA MANIPULAÇÃO DOS PÓS

A. Princípios gerais

- Em quase todas as situações da manipulação, os sólidos precisam estar em um estado fino de subdivisão. A menos que o sólido possa ser adquirido como um pó finamente dividido, é necessária a redução do tamanho da partícula pelo manipulador.
- A composição química e o processamento dos sólidos determinam seu grau de subdivisão e suas propriedades físicas. Estas devem ser compreendidas e consideradas para o manuseio e a manipulação adequados do material, tanto na preparação de formas farmacêuticas sólidas como na incorporação em outros sistemas de liberação.
 - Sólidos adquiridos como pós divididos com precisão não precisam de tratamentos adicionais.
 - Alguns fármacos apresentam partículas finamente divididas, mas estas podem aglomerar-se durante o armazenamento, necessitando de trituração até a obtenção de partículas que apresentem o tamanho fornecido pelo fabricante.
 - Alguns fármacos e adjuvantes estão disponíveis como cristais, que podem ser facilmente triturados em pós finos com o uso de uma técnica de preparação padrão, como a trituração descrita em B. 2. a.
 - Alguns materiais não são pulverizados com facilidade. Eles podem conter substâncias graxas ou cristais duros que não são reduzidos a um pó fino com simples trituração. Se for necessário um estado de subdivisão fino, esses fármacos podem requerer técnicas de trituração especiais, como a pulverização por intervenção. (Ver B. 2. b.)
 - Alguns sólidos têm propriedades únicas, como deliquescência ou cor intensa, que requerem cuidados especiais na manipulação.
 - Alguns fármacos ou substâncias químicas sólidas são citotóxicas ou perigosas e requerem precauções e cuidados especiais durante a manipulação.
- Quando dois ou mais sólidos são combinados em uma mistura, é necessária a obtenção de uma mistura homogênea de pós.

B. Redução do tamanho da partícula


- O processo de redução do tamanho da partícula é chamado **cominuição**. A indústria farmacêutica desenvolve equipamentos e processos para produzir pós finamente divididos com precisão e controle do tamanho da partícula. Embora os equipamentos e métodos disponíveis em farmácias não sejam tão eficientes, são adequados para processamento das matérias-primas por farmacêuticos e técnicos de farmácia na manipulação de medicamentos extemporâneos.
- Métodos de cominuição disponíveis em farmácia
 - Trituração** é a fricção continuada de um sólido em um gral com um pistilo para reduzir o tamanho das partículas sólidas até o grau desejado. O termo também é utilizado para descrever



a moagem de duas ou mais substâncias em um gral com a finalidade de misturá-los bem. A trituração é obtida segurando firmemente o pistilo pressionando-o para baixo enquanto ele é movido repetidas vezes em círculos concêntricos, a partir do centro do gral para fora e para os lados, retomando em seguida para o centro. Para garantir a mistura e a redução do tamanho das partículas de modo uniforme, o pó compactado é constantemente removido dos lados do gral e do pistilo com o auxílio de uma espátula. Três tipos diferentes de grais estão disponíveis para trituração. Suas propriedades e seus usos são descritos na seção relativa aos equipamentos para manipulação, no Capítulo 13. O processo de trituração é ilustrado no conjunto de fotos coloridas, Figura 1 e é demonstrado na Seção 3, Parte 3, Manipulação de Medicamentos, no Material complementar *on-line*.

b. Pulverização por intervenção

- (1) Alguns componentes não servem para a trituração direta e devem ser manipulados de maneira especial. Por exemplo, certas substâncias apresentam estruturas cristalinas duras, que não quebram ou não são trituradas com facilidade. A maneira como esses fármacos são manipulados depende da forma como serão usados. Se forem adicionados a preparações líquidas ou semissólidas e se forem solúveis em um solvente adequado, podem ser dissolvidos e incorporados na forma de uma solução. Caso necessite que sejam incorporados em uma forma farmacêutica sólida, o procedimento torna-se mais complexo. Uma técnica que pode ser empregada é a pulverização por intervenção. Esse processo é descrito a seguir.
- (2) A pulverização por intervenção usa a recristalização para obtenção de partículas finas. A palavra *intervenção* refere-se ao primeiro passo do processo, a dissolução do fármaco em um solvente adequado, que é chamado de agente interventor. Nesse processo, o sólido é primeiramente dissolvido em um volume mínimo de solvente volátil, como etanol ou acetona.
 - (a) Se o volume do líquido for pequeno e os outros pós da preparação não forem solúveis no solvente escolhido, a solução pode ser misturada diretamente com os outros componentes da formulação. Os pós são então misturados até que o solvente evapore por completo.
 - (b) Se os outros componentes sólidos forem solúveis no solvente escolhido ou se for necessária uma quantidade maior de solvente para dissolver o fármaco, a solução é espalhada em uma fina camada ao redor de um gral de vidro ou em uma pedra de pomada. O solvente é evaporado e o filme fino de cristais sólidos formado é raspado com o auxílio de uma espátula. O sólido pode então ser misturado com os outros componentes da preparação.
- (3) O emprego mais comum dessa técnica consiste na obtenção de partículas finas de cânfora. A cânfora apresenta-se como um sólido duro, cujas partículas não são reduzidas a um pó fino quando trituradas em um gral. Se a obtenção de cristais finos de cânfora for necessária, a pulverização por intervenção é o melhor método a ser utilizado.

 c. A **levigação** é o processo de redução do tamanho das partículas de um sólido pela trituração em um gral ou pela espatulação em uma pedra de pomada com uma pequena quantidade de líquido, na qual o sólido não é solúvel. De preferência, líquidos pouco viscosos, com baixa tensão superficial são empregados para melhor molhabilidade do sólido. Óleo mineral e glicerina são exemplos comuns de agentes levigantes. Esse processo é usado com mais frequência na incorporação de ingredientes sólidos em preparações semissólidas (p. ex., pomadas e cremes), sendo discutido com mais detalhes no Capítulo 30, Preparações semissólidas: pomadas, cremes, géis, pastas e colóidios. A técnica é ilustrada no conjunto de fotos coloridas, Figura 9 e é demonstrada no Material complementar *on-line*.

C. Mistura

1. O objetivo da mistura de pós é criar um produto homogêneo. Isso é essencial para obtenção de doses uniformes quando misturas sólidas estão envolvidas.
2. Quatro métodos – espatulação, trituração, tamisação e mistura em tambores giratórios – são geralmente descritos em livros de farmácia como métodos de mistura na manipulação extemporânea. Os farmacêuticos também podem usar outras tecnologias, como os agitadores elétricos e misturadores.
 - a. A **espatulação** é a mistura de pós em uma pedra de pomada com auxílio de uma espátula. Nesse método, não há redução do tamanho da partícula; então, os pós a serem misturados devem ser finos e ter tamanhos de partícula uniformes. Uma vez que não é utilizada pressão, o pó resultante é fluido e não compactado. Esse processo é usado quando a trituração deve ser evitada, por exemplo, na mistura de substâncias incompatíveis, como aquelas que formam uma mistura eutética.
 - b. A trituração já foi descrita nesta seção (ver V. B.). É o método de mistura preferível em diferentes circunstâncias, pois resulta na obtenção de uma mistura de pós mais homogênea do que quando são utilizados os outros procedimentos. Sempre deve ser usado na preparação de mis-

turas que contenham pequenas quantidades de fármacos potentes. Uma vez que a trituração contempla dois processos ao mesmo tempo – a redução do tamanho de partícula e a mistura –, ela economiza tempo quando pós de diferentes tamanhos de partículas são combinados.

- c. Vidro ou garrafas de plásticos limpos e sacos selados de polietileno são úteis para a mistura de pó por **tombamento***. Esses recipientes são úteis quando é preciso conter o pó com cuidado, como substâncias perigosas ou citotóxicas ou pós leves que podem escapar para o ar quando se usa a trituração ou a espatulação.
 - d. Farmacêuticos e técnicos de farmácia que manipulam grandes quantidades usam uma variedade de outros equipamentos para a mistura. Por exemplo, a mistura de quantidades moderadas a grandes de pó pode ser realizada de forma eficiente com um agitador elétrico. Tamises especiais de aço inoxidável, disponíveis junto a fornecedores de equipamentos e materiais de manipulação, também podem ser utilizados na mistura de pós.
3. Embora a inspeção visual do pó resultante seja uma medida de controle de qualidade importante, a determinação da homogeneidade da mistura é quase impossível de ser feita visualmente. Isso ocorre porque a maioria dos fármacos são pós brancos, fazendo com que a cor não seja um bom indicativo de homogeneidade. Os seguintes métodos são úteis para garantir a mistura correta de pós.
 - a. Inicialmente, uma pequena quantidade (cerca de 0,1%) de corante é adicionada à mistura. Assim, quando ele estiver disperso de modo uniforme e a cor estiver homogênea, o pó estará misturado adequadamente.
 - b. Uma abordagem mais comum é usar técnicas já testadas experimentalmente, como a diluição geométrica ou a adição por partes alternadas, e misturar os pós durante um período de tempo predeterminado garantindo a homogeneidade da preparação.
 4. Técnicas para garantir a homogeneidade da mistura
 - a. A **diluição geométrica** é usada quando são misturados dois ou mais pós de **diferentes quantidades**. É um método empregado para auxiliar e garantir que pequenas porções de componentes, em geral fármacos potentes, sejam bem distribuídas em toda a mistura. A trituração com diluição geométrica é o método mais usual, pois conduz à obtenção de misturas mais homogêneas em relação aos outros métodos. As etapas da diluição geométrica são dadas aqui e as técnicas são descritas nos Exemplos de Prescrições 25.2 a 25.5. Essas etapas também são apresentadas no Material complementar *on-line*.
 - (1) Pese todos os componentes da preparação.
 - (2) Coloque o componente em menor quantidade no gral.
 - (3) Selecione um componente em maior quantidade e coloque no gral uma quantidade aproximadamente igual ao volume de pó do primeiro componente.
 - (4) Triture bem os pós até obter uma mistura uniforme.
 - (5) Adicione um volume de pó do segundo componente igual ao volume de pó da mistura do gral e triture bem.
 - (6) Continue adicionando pó no gral, sempre acrescentando um volume igual ao volume da mistura no gral, até que todos os componentes sejam adicionados.
 - b. Quando uma formulação requer a combinação de quantidades semelhantes de um ou mais pós de volumes moderados a elevados, uma mistura uniforme pode ser obtida mais facilmente pela mistura de pequenas porções de cada um dos pós, seguida pela adição de porções adicionais alternadamente, com trituração e mistura adequadas a cada adição. Esse processo é muitas vezes referido como **adição alternada**.



VI. PÓS NÃO DIVIDIDOS

A. Pós não divididos para uso tópico

1. Os pós não divididos para uso tópico contêm um ou mais ingredientes ativos misturados com um diluente. Excipientes usados como diluentes em pós não divididos de uso externo incluem o amido e talco.
2. As técnicas de preparação e mistura de pós são descritas na seção anterior.
3. Recipientes para pós de uso tópico
 - a. Embora eles possam ser dispensados em um frasco ou recipiente de boca larga, são aplicados com mais facilidade pelo paciente quando dispensados em frascos com tampa perfurada. Uma alternativa é o emprego de frascos plásticos com tampa de bico, de pressão ou com bico aplicador (*yorker*).

*N. de T. Do inglês *tumbling*.



Recipientes para pós de uso tópico.

b. Antigamente, os frascos com tampa perfurada eram de papelão e, portanto, não eram recipientes herméticos. Pós não divididos que contêm ingredientes voláteis podem perder componentes por evaporação quando eles são dispensados em recipientes não herméticos. Além disso, a umidade do ambiente pode atravessar esses recipientes e alcançar o pó. Frascos de plástico rígido estão atualmente disponíveis, mas é importante verificar com o distribuidor a sua classificação como recipiente bem fechado ou hermético. Os pós não divididos que contêm ingredientes ativos voláteis ou componentes que são sensíveis à umidade devem ser dispensados, quando possível, em um recipiente hermético. Se isso não for possível ou prático, um prazo de validade conservativo deve ser atribuído à preparação. Isso é ilustrado com os Exemplos de Prescrição 25.2 e 25.3.

4. Rotulagem: as concentrações das substâncias ativas são expressas como percentual massa/massa ou como massa ou unidade métrica do ingrediente ativo por grama de pó.

B. Pós não divididos para uso interno

1. Os pós não divididos para uso interno normalmente não necessitam de diluentes, a menos que estes sejam requeridos em uma situação em particular. (Um exemplo seria para a proteção de uma mistura eutética em potencial, discutido na Seção VIII deste capítulo e na Seção III.B, no Capítulo 37.) Os agentes utilizados como diluentes ou adsorventes para produtos de uso interno incluem carbonato de magnésio, óxido de magnésio leve ou pesado, carbonato de cálcio, amido e lactose.
2. As técnicas de preparação e mistura de pós são descritas na Seção V deste capítulo.
3. Recipientes para pós não divididos para uso interno
 - a. Os pós não divididos para uso interno são dispensados em recipientes de boca larga. Quando a dose a ser administrada for medida com uma colher de chá ou de sopa, o recipiente empregado deve, quando possível, permitir a inserção da colher de medida em seu interior, a fim de que seja retirada a quantidade necessária.
 - b. Como para pós de uso externo, a natureza dos componentes deve ser considerada na seleção do material de acondicionamento, e recipientes herméticos devem sempre ser usados quando a situação exigir.
4. Rotulagem: pós não divididos de uso interno são rotulados com a massa da substância ativa por volume administrado (p. ex., colher de chá ou de sopa). Para determinar o conteúdo da substância ativa nesse volume, o farmacêutico deve realizar os seguintes procedimentos:
 - a. Preparar o medicamento como indicado na prescrição.
 - b. Usar o dispositivo de medida (p. ex., colher de chá) para medir o volume do pó que será empregado.
 - c. Pesquisar esse volume de pó.
 - d. Calcular, a partir da concentração ou porcentagem da(s) substância(s) ativa(s) presente(s) na formulação e da massa de pó obtida após pesagem, a quantidade da(s) substância(s) ativa(s) presente(s) no volume a ser administrado. Uma amostra desse procedimento é fornecida no Exemplo de Prescrição 25.1.

VII.

MANIPULAÇÃO DE PÓS DIVIDIDOS

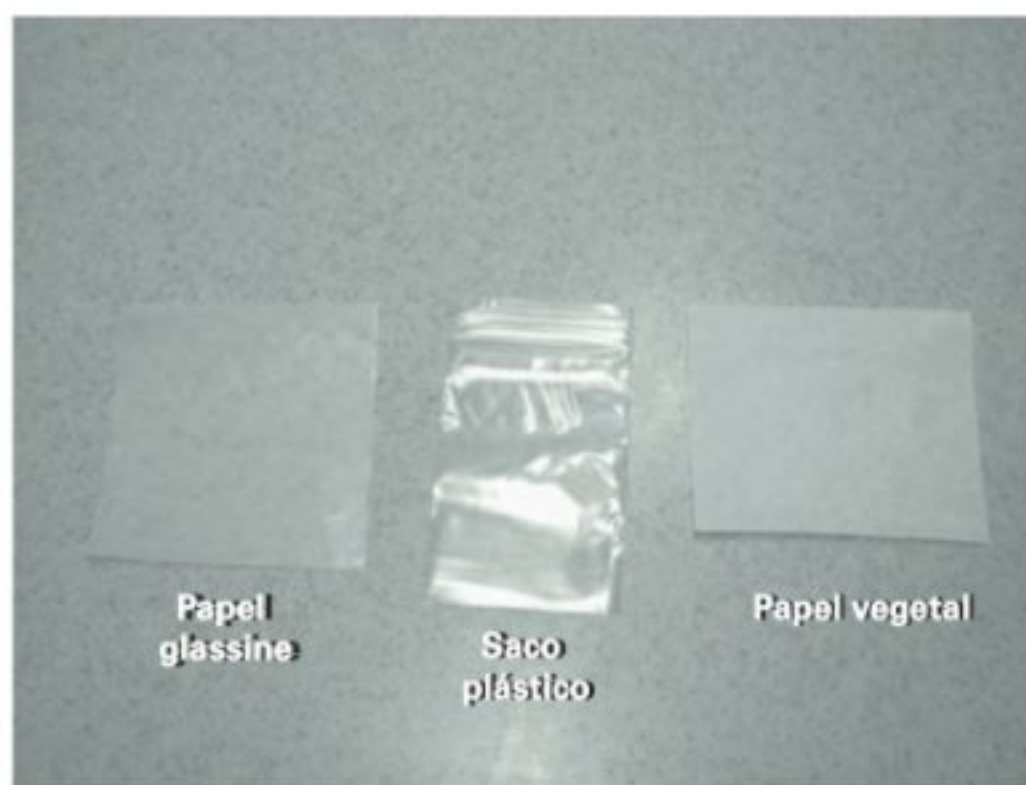
A. **Pós divididos:** também conhecido como *chartulae* ou *papéis*, os pós divididos são apresentados em doses individualizadas, acondicionadas em papéis dobrados ou sacos plásticos.

B. Preparação dos pós

1. Quantidade de pó
 - a. Prepare a quantidade suficiente para uma dose unitária adicional, uma vez que perdas poderão ocorrer na etapa de mistura. Se a prescrição apresentar uma substância controlada, a perda na preparação deve ser mínima e registrada.
 - b. Se a quantidade de pó de cada papel for menor que a quantidade mínima pesável (QMP) na balança empregada, deve-se adicionar um diluente inerte. Esse procedimento é ilustrado nos Exemplos de Prescrição 25.4 e 25.5 deste capítulo.
 - c. Se a quantidade de pó estiver acima da QMP, mas ainda for pequena (p. ex., abaixo de 300 mg por unidade), pode-se adicionar um diluente como a lactose, para produzir uma quantidade de pó favorável para manipulação e administração. Isso é ilustrado com o Exemplo de Prescrição 25.6.
 - (1) Uma quantidade intermediária de pó para a obtenção de uma dose (200 a 500 mg) é desejável.
 - (2) Quantidades menores são de difícil manipulação, e qualquer perda durante a administração pelo paciente ou cuidador altera a dose de maneira significativa. Em um estudo, pós divididos de nifedipina foram manipulados usando comprimidos de nifedipina triturados como fonte de fármaco e lactose como diluente. Cada unidade foi formulada para conter 1 mg de nifedipina em 500 mg de pó. A análise mostrou que o conteúdo entregue foi de 0,92 mg de nifedipina por unidade e que três quartos da perda foram encontrados nas embalagens do pó (5). Obviamente, a perda do ingrediente ativo teria sido maior se o fármaco não tivesse sido diluído com lactose.
 - (3) Quantidades maiores devem ser evitadas, uma vez que são difíceis de misturar com alimentos ou veículos no momento da administração.
2. As técnicas para preparação e mistura de pós são descritas anteriormente na Seção V deste capítulo.

C. Acondicionamento dos pós divididos

1. Os pós divididos podem ser acondicionados em papéis ou sacos plásticos com fechamento, como os sacos plásticos com fecho *zip lock*, sacos termosseláveis ou sacos de celofane ou polietileno.



Envelopes e papéis para pós.

2. Sacos plásticos
 - a. Os sacos plásticos estão disponíveis em vários tamanhos e podem ser adquiridos com fechamento tipo zíper, termosselável ou com fita adesiva. Sacos de polietileno opacos ou âmbar são disponíveis para fármacos que necessitam ser protegidos da luz.
 - b. A preparação de pós divididos que empregam sacos plásticos é fácil.
 - (1) A quantidade de pó em massa correspondente a uma dose é colocada em cada saco plástico.
 - (2) Existem envelopes com fechamento do tipo zíper. Também podem ser fechados com uma fita adesiva ou selados termicamente em uma máquina seladora.
 - (3) Os sacos plásticos selados podem ser dispensados em uma caixa ou colocados em um frasco com tampa de rosca.
3. Papéis
 - a. Os papéis são empregados apenas quando outros materiais de acondicionamento para pós divididos não se encontram disponíveis. O uso de papéis apresenta as seguintes desvanta-

gens sobre o acondicionamento em sacos plásticos: consome tempo para a preparação, a proteção contra a ação da umidade é ineficiente e não satisfaz os critérios de um acondicionamento seguro de embalagens.

b. Os tipos mais empregados incluem:

(1) Papéis Glassine para pesagem, como descrito na seção III. D. no Capítulo 14.

(2) Papel vegetal, disponível em uma ampla variedade de tamanhos, incluindo $2\frac{1}{2}'' \times 3\frac{3}{4}''$ a $4\frac{1}{2}'' \times 6\frac{1}{2}''$.*

c. O dobramento de papéis para o acondicionamento de pós divididos é demonstrado no Material complementar *on-line*.

D. Uso de comprimidos e cápsulas em pós divididos

Uma das principais utilidades dos pós divididos é fornecer doses individuais para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros ou cápsulas.**

1. Esteja sempre seguro de que a forma farmacêutica comercialmente disponível pode ser usada na manipulação. As formas farmacêuticas sólidas orais que não devem ser partidas são discutidas no Capítulo 13.

2. Se a dose desejada corresponder a uma **unidade inteira** de um comprimido ou uma cápsula, existem algumas alternativas convenientes para a preparação de pós divididos:

a. O conteúdo das cápsulas pode ser facilmente removido pelo paciente ou responsável.

b. Como os comprimidos precisam ser triturados, outros métodos são necessários. Os trituradores de comprimidos destinados à utilização por pacientes, enfermeiros e outros profissionais da saúde estão disponíveis em vários preços que variam de menos de US\$ 10 a modelos sofisticados que custam mais de US\$ 50. Um método fácil e econômico consiste em colocar o comprimido em um pequeno saco plástico e triturá-lo com uma colher.



Triturador de comprimidos.

3. Quando a dose desejada é combinada com outros ingredientes ou corresponde a uma fração de um comprimido ou cápsula, os pós divididos oferecem uma alternativa conveniente de administração. Exemplos disso são mostrados nos Exemplos de Prescrições 25.5 e 25.6.

4. Precauções especiais devem ser tomadas ao esmagar comprimidos que possuem uma substância ativa citotóxica. Eles podem ser colocados em um saco plástico descartável e triturados com o auxílio de um pistilo. O plástico deve ser espesso o suficiente para evitar a perfuração. O Exemplo de Prescrição 25.6 ilustra essa técnica.

E. **Rotulagem:** os pós divididos são rotulados com a massa ou unidades métricas de ingrediente ativo por unidade de dosagem.

VIII.

COMPATIBILIDADE, ESTABILIDADE E PRAZO DE VALIDADE

A. **Estabilidade física:** embora a maioria dos sólidos seja bastante estável fisicamente, alguns problemas podem ocorrer com fármacos e excipientes.

*N. de T. Uma polegada corresponde a 2,54 cm.

**N. de T. Tal procedimento é empregado nos casos em que é requerido o fracionamento da dose de comprimidos ou cápsulas, principalmente para a administração de medicamentos em pacientes pediátricos hospitalizados.



Trituração de um comprimido de um fármaco perigoso em um saco plástico.



1. Os problemas físicos potenciais dos sólidos incluem a liquefação de misturas eutéticas e pós deliquescentes, a perda de água de hidratação de pós eflorescentes e a absorção de água por pós higroscópicos e deliquescentes. Definições desses conceitos são dadas no início deste capítulo.
 2. Métodos para contornar as incompatibilidades de sólidos são discutidos no Capítulo 37. Exemplos são apresentados neste capítulo, nos Exemplos de Prescrição 25.2 e 25.5. Algumas técnicas úteis para contornar os problemas potenciais de incompatibilidade são demonstradas no Material complementar *on-line*. (Ver Mistura Eutética na Seção 3, Parte 3, Preparação de medicamentos manipulados e Rx 25.2 na Parte 5, Formas farmacêuticas não estéreis e sua preparação.)
 3. Quando um pó não dividido conter um fármaco que requer proteção, o manipulador deve, se possível, usar um adjuvante já presente na prescrição como estabilizante. O Exemplo de Prescrição 25.2 ilustra esse princípio.
 4. Se a prescrição não contiver um ingrediente adequado para esse propósito, o farmacêutico deve consultar o médico para escolher um estabilizante; o agente escolhido deve ser adequado para a via pretendida de administração. As substâncias utilizadas para esse fim serão discutidas no Capítulo 37. A adição de um outro ingrediente vai afetar o massa final do pó e, por conseguinte, as concentrações finais dos ingredientes ativos; ajustes nas quantidades dos ingredientes devem ser realizados para manter as concentrações nos níveis desejados. Quaisquer ingredientes adicionados e suas quantidades devem ser registrados no final da prescrição ou no documento de registro da manipulação elaborado para essa finalidade.
- B. Estabilidade química:** mesmo que a maioria dos sólidos seja bastante estável, é importante verificar os ingredientes antes de formular uma preparação.
1. Os exemplos de prescrição no final deste capítulo consideram a estabilidade química de cada ingrediente em uma dada forma farmacêutica e usa essa informação para atribuir um prazo de validade para a preparação. Exemplos que ilustram o uso de várias referências bibliográficas para determinar a estabilidade e também para atribuir prazos de validade são fornecidos.
 2. Alguns materiais são muito reativos, mesmo no estado sólido. Muitos são oxidantes fortes (p. ex., permanganato de potássio e nitrato de prata) ou agentes redutores que, quando misturados, reagem; algumas misturas são potencialmente inflamáveis ou explosivas. O tópico sobre estabilidade química de fármacos e excipientes será tratado no Capítulo 37.
- C. Prazo de validade:** uma discussão sobre a atribuição de prazos de validade para formas farmacêuticas sólidas pode ser encontrado no Capítulo 4. O Capítulo <795> da USP traz as seguintes recomendações para a manipulação de formas farmacêuticas sólidas:

Na ausência de informações sobre estabilidade e preparação aplicáveis a um fármaco específico, os seguintes prazos de validade máximos para a utilização dos medicamentos são recomendados para produtos não estéreis manipulados que são acondicionados em recipientes fechados e resistentes à luz e armazenados a temperatura ambiente controlada, exceto sob indicação contrária.

Para formulações líquidas não aquosas e sólidas –

Quando o medicamento fabricado é a fonte do fármaco – O prazo de validade não deve ultrapassar 25% do período restante de validade do medicamento ou seis meses, o que ocorrer primeiro.

Quando uma substância USP ou NF é a fonte de fármaco – O prazo de validade não deve exceder seis meses (6).

EXEMPLOS DE PRESCRIÇÃO

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 25.1

CASO: Roberta Fifrick é uma mulher de 63 anos com 61,4 kg e 1,55 m de altura. Ela tem boa saúde e seu registro de medicamentos mostra que tem tomado estradiol 2 mg por dia para os sintomas vasomotores da pós-menopausa (“calorões” e “suores noturnos”) e omeprazol 20 mg, ao deitar, para o refluxo gastroesofágico. Geralmente, a paciente toma uma associação de um produto antiácido após cada refeição para os sintomas gástricos, mas ela pretende fazer uma viagem ao exterior e quer um pó mais “portátil” que possa ser misturado com água e tomado quando necessário durante a viagem. Dr. Fedder receitou o pó não dividido oral antiácido listado aqui.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
R #	123022
NOME:	<i>Roberta Fifrick</i>
DATA:	<i>00/00/00</i>
ENDEREÇO:	<i>Rua Reed 713</i>
R	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <i>Hidróxido de alumínio</i> <i>Hidróxido de magnésio</i> <i>Essência de hortelã</i> <i>Carbonato de cálcio</i> </div> <div> <i>3,75 g</i> <i>3,75 g</i> <i>quantidade suficiente para (qsp)</i> <i>qsp 15 g</i> </div> </div>
J. Rivera 00/00/00	
<i>Sig: Uma colher de chá em água, três vezes ao dia, se necessário</i>	
Reutilização da prescrição:	2
Dr.	<i>H. G. Fedder</i>
CRM Nº:	

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA: Hidróxidos de alumínio e magnésio 25% e carbonato de cálcio 50%, pó não dividido de uso oral

QUANTIDADE: 15 g

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Antiácido

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: BP001

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade	Descrição física	Solubilidade	Comparação de dose		Uso na prescrição
				Dada	Usual	
Hidróxido de alumínio	3,75 g	pó branco	insol. em água e álcool	0,4 g 3× dia.	0,3 a 0,6 g 4-6× dia	antiácido
Hidróxido de magnésio	3,75 g	pó branco	insol. em água e álcool	0,4 g 3× dia	0,3 a 0,6 g 4× dia.	antiácido
Essência de hortelã	10 gotas	líquido amarelo-pálido com odor de hortelã	imis. em água mis. em álcool	—	—	flavorizante, essência
Carbonato de cálcio	7,5 g	pó branco	insol. em água e álcool	0,8 g 3× dia	1 g 4 a 6× dia	antiácido

COMPATIBILIDADE–ESTABILIDADE: Todos os ingredientes da preparação são compatíveis e muito estáveis quando em uma forma farmacêutica sólida.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: As monografias USP recomendam o armazenamento em recipientes bem fechados quando essas substâncias ativas são formuladas em comprimidos (3). Dispensar o pó em um frasco de boca larga com uma tampa hermética. Conservar à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Usar por seis meses, conforme especificado no Capítulo (795) da USP para formulações sólidas que são preparadas a partir de matérias-primas USP e são acondicionadas em um recipiente hermético e armazenadas à temperatura ambiente controlada (6).

CÁLCULOS

Dose/concentração

Massa do pó em uma colher de chá = 1,6 g

Massa dos hidróxidos de magnésio e alumínio por colher de chá (1,6 g):

$$\frac{3,75 \text{ g de hidróxidos Al/Mg}}{15 \text{ g de pó}} = \frac{x \text{ g de hidróxidos Al/Mg}}{1,6 \text{ g de pó}}; x = 0,4 \text{ g de hidróxidos Al/Mg}$$

Massa do carbonato de cálcio por colher de chá (1,6 g):

$$\frac{7,5 \text{ g de carbonato Ca}}{15 \text{ g de pó}} = \frac{x \text{ g de carbonato Ca}}{1,6 \text{ g de pó}}; x = 0,8 \text{ g de carbonato Ca}$$

Quantidade dos ingredientes

Hidróxidos de alumínio e magnésio 3,75 g cada

$$\text{Carbonato de cálcio: } 15 \text{ g} - (3,75 \text{ g} + 3,75 \text{ g}) = 7,5 \text{ g}$$

Nota: A massa de essência de hortelã não é considerável.

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisar as fichas de dados de segurança para todos os componentes. Use jaleco limpo e luvas descartáveis. Evite a inalação do pó.

EQUIPAMENTOS ESPECIALIZADOS: Nenhum. Todas as pesagens são feitas em uma balança de torção Classe III.

TÉCNICA DE MANIPULAÇÃO: Pese 3,75 g de hidróxido de alumínio e de hidróxido de magnésio e 7,5 g de carbonato de cálcio. Coloque os hidróxidos de magnésio e de alumínio em um saco plástico de fechamento com zíper. Feche este de forma segura e misture bem o pó por tombamento* (cerca de 2 minutos). Adicione o carbonato de cálcio no saco plástico, misturando bem novamente por tombamento. Adicione 10 gotas de essência de hortelã, distribuindo as gotas de modo regular em todo o pó. Misture bem por tombamento. Calibre/verifique a dose pesando o conteúdo de uma colher de chá (considerado 1,6 g). Retire a tampa de um frasco redondo de boca larga de 60 mL e tare o frasco. Use um funil específico para transferir o pó para o frasco; pese outra vez e registre a massa do pó. Recoloque a tampa e feche com o lacre de segurança. Rotule a preparação adequadamente e dispense.

DESCRIÇÃO DO PRODUTO ACABADO: Pó branco fino com um leve odor de hortelã.

CONTROLE DE QUALIDADE: Pese a massa de pó de uma colher de chá; a massa deve estar próxima de 1,6 g, conforme anotado anteriormente. Essa massa variará se houver uma diferença na densidade do pó final, que resulta de fatores como mudança de fabricante ou de lote das matérias-primas ou alterações de processamento. Se houver uma alteração significativa em relação à massa de pó por colher de chá, a massa de ingrediente ativo por colher deve ser calculada novamente. Pese o pó acabado: a massa pesada deve estar próxima da massa teórica de 15 g.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Juanita Rivera, Farmacêutica

VERIFICADO POR: Sue Stein

* N. de T. Do inglês *tumbling*.

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, RESISTÊNCIA E FORMA DE DOSAGEM DA PREPARAÇÃO: Hidróxidos de alumínio e de magnésio 25% e carbonato de cálcio 50%, pó não dividido de uso oral

QUANTIDADE: 15 g

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: BP001

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123022

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Preparado por	Revisado por
Hidróxido de alumínio	3,75 g	JET Labs XY1143	mês/ano	bjf	jr
Hidróxido de magnésio	3,75 g	JET Labs XY1144	mês/ano	bjf	jr
Essência de hortelã	10 gotas	JET Labs XY1145	mês/ano	bjf	jr
Carbonato de cálcio	7,5 g	JET Labs XY1146	mês/ano	bjf	jr

DADOS DE CONTROLE DE QUALIDADE: aparência: pó branco e fino com odor de hortelã

Massa do pó por colher de chá	1,612 g
Massa do pó no frasco (sem tampa)	52,695 g
Massa do frasco vazio (sem tampa)	37,839 g
Massa do pó	14,856 g

RÓTULO

FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPEIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123022

Roberta Fifrick

Farmacêutico: JR

Data: 00/00/00

Médico Fedder

Coloque uma colher de chá rasa em água e tome três vezes ao dia, após as refeições conforme necessário.

Por colher de chá: hidróxido de alumínio 0,4 g; hidróxido de magnésio 0,4 g; carbonato de cálcio 0,8 g

Produto manipulado

Quantidade: 15 g

Reutilização da prescrição: 2

Descartar após: fornecer a data

Rótulo auxiliar: este medicamento foi manipulado em nossa farmácia para você de acordo com as orientações do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Fifrick. Eu sou Juanita Rivera, sua farmacêutica. Você tem alguma alergia a medicamentos? Nossos registros mostram que a Sra. faz uso de estradiol e omeprazol. Está tomando qualquer outro medicamento prescrito ou não? O que você sabe sobre esse medicamento? É de meu conhecimento que está usando essa associação como um substituto para o seu antiácido

líquido, enquanto estiver viajando pela Europa. A Sra. pode usar a colher de medida que estou lhe enviando, pois é igual a de uma colher de chá. Misture muito bem em um copo de água e tome três vezes por dia após as refeições, se necessário. O pó contém uma combinação de substâncias antiácidas, os hidróxidos de alumínio e magnésio e carbonato de cálcio. Alguns componentes podem causar constipação, outros têm um efeito laxante, por isso, se você apresentar algum desses sintomas, será necessário reduzir a dose ou se isso se tornar um incômodo, poderá parar de tomá-lo. Esse medicamento deve ser armazenado à temperatura ambiente, em local seco e fresco. Qualquer porção não utilizada deve ser descartada após seis meses. A receita pode ser utilizada duas vezes. Você tem alguma dúvida?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 25.2

CASO: Max Thompson é um estudante do ensino médio de 16 anos e tem 77,3 kg e 1,80 m de altura. Um mês atrás, ele se juntou à equipe de natação na piscina de sua comunidade, desde então começou a ter coceiras intensas nos pés. O médico diagnosticou *tinea pedis* (pé de atleta) e o aconselhou a comprar um medicamento de venda livre, creme de miconazol, e usá-lo com o pó manipulado, ilustrado aqui. O registro de medicações de Max mostra que ele não tomou medicamentos prescritos recentemente, mas tomou, no passado, antibióticos utilizados para tratar infecções ocasionais, como de garganta e sinusite. Ele relata que os únicos medicamentos de venda livre que usa é o ibuprofeno para tensões musculares ocasionais e um multivitamínico com sais minerais, diariamente.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE, 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335			
			Rx # 123009
NOME: Max Thompson		DATA: 00/00/00	
ENDEREÇO: Minocqua Court 532			
Rx	Benzocaína	0,75 g	
	Ácido salicílico	0,75 g	
	Ácido benzoico	1,5 g	
	Canfora	1 g	
	Salicilato de Metila		
	Talco	qsp	30 g
			J. Johnson 00/00/00
Posologia: Aplicar nos pés pela manhã e ao deitar			
Reutilização da prescrição: 3		Dr. K. W. Shapiro	
		DEA N°:	

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, RESISTÊNCIA E FORMA DE DOSAGEM DA PREPARAÇÃO: Ácido benzoico 5%, cânfora 3,3%, ácido salicílico e benzocaína 2,5%, pó de uso tópico

QUANTIDADE: 30 g

DADOS DA FORMULAÇÃO ID: BP002

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Antifúngico e antipruriginoso tópico

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade	Descrição física	Solubilidade	Comparação de dose		Uso na prescrição
				Dada	Usual	
Benzocaína	0,75 g	pó branco	1 g/2.500 mL de água, 5 mL de álcool	2,5%	1 a 20%	anestésico local
Ácido salicílico	0,75 g	cristais brancos finos	1g/460 mL de água, 27 mL de álcool	2,5%	1 a 20%	queratolítico
Ácido benzoico	1,5 g	agulhas brancas	1 g/300 mL de água, 23 mL de álcool	5%	6%	antifúngico
Cânfora	1,0 g	cristais grandes	1 g/800 mL de água, 1 mL de álcool	3,3%	0,1 a 10%	antiprurido
Salicilato de metila	6 gotas	líquido incolor claro odor de gaultéria	1 g/500 mL de água, mis. em álcool	—	—	essência
Talco	26 g	pó fino cinza-esbranquiçado	insol. em água e álcool	86,7%	—	veículo e absorvente

COMPATIBILIDADE–ESTABILIDADE: Todos os ingredientes são bastante estáveis, porém a benzocaína, o ácido salicílico e a cânfora têm potencial para formar uma mistura eutética, que se liquefaz quando estes são triturados juntos. Nesse caso, tal fato seria uma vantagem, pois a cânfora está disponível como cristal rígido, que não é reduzido a pó fino com trituração direta. Portanto, para essa preparação, o procedimento preferencial é “forçar” a formação de uma mistura eutética, triturando a benzocaína, o ácido salicílico e a cânfora em um gral de vidro para obter uma mistura líquida. Se a mistura não liquefazer adequadamente para dissolver a cânfora, algumas gotas de álcool podem ser adicionadas para completar o processo. A mistura eutética liquefeita é adsorvida sobre o pó de talco. A cânfora sublima à temperatura ambiente, o que poderia acarretar alguma perda caso a preparação não seja armazenada em um recipiente hermético.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO: Para proporcionar facilidade de uso pelo paciente, um frasco de polietileno com tampa com bico aplicador deve ser usado como recipiente. Conservar à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Um prazo de validade de três meses é atribuído, visto que não se pode confirmar que o sistema de fechamento do recipiente preenche os requisitos para recipiente hermético. Se a preparação for dispensada em um recipiente hermético e resistente à luz, como recomendado na monografia da USP para Cânfora (3), seria aceitável usar o prazo de validade máximo de seis meses, conforme especificado no Capítulo (795), para formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes herméticos, armazenadas à temperatura ambiente controlada e preparadas com matérias-primas USP (6).

CÁLCULOS**Dose/Concentração**

$$\% \text{ benzocaína e ácido salicílico: } \frac{0,75 \text{ g de benzocaína/a.s.}}{30 \text{ g de pó}} = \frac{x}{100}; x = 2,5\%$$

$$\% \text{ de cânfora: } \frac{1 \text{ g de cânfora}}{30 \text{ g de pó}} = \frac{x}{100}; x = 3,3\%$$

$$\% \text{ ácido benzoico: } \frac{1,5 \text{ g de ácido benzoico}}{30 \text{ g de pó}} = \frac{x}{100}; x = 5\%$$

$$\% \text{ talco: } \frac{26 \text{ g de talco}}{30 \text{ g de pó}} = \frac{x}{100}; x = 86,7\% \text{ (opcional, talco não é ingrediente ativo)}$$

Quantidade de ingredientes

Todos as massas são fornecidas na prescrição, exceto a do talco.

$$\begin{aligned} \text{Talco} &= 30 \text{ g} - (\text{peso dos outros ingredientes}) = 30 \text{ g} - (0,75 + 0,75 + 1,5 + 1) \text{ g} \\ &= 30 \text{ g} - 4 \text{ g} = 26 \text{ g} \end{aligned}$$

MSDS, SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisar as fichas de segurança para todos os componentes do pó. Vestir jaleco limpo e usar luvas descartáveis. Evitar a inalação do pó.

EQUIPAMENTOS ESPECIALIZADOS: Gral de vidro, tamis de malha 100; todas as pesagens devem ser realizadas em balança eletrônica.

PROCEDIMENTO DE MANIPULAÇÃO: Pese 0,75 g de benzocaína, 0,75 g de ácido salicílico, 1,5 g de ácido benzoico, 1 g de cânfora e 26 g de talco. Transfira a benzocaína, os ácidos salicílico e benzoico e a cânfora para um gral de vidro e triture-os “forçando” a formação de uma mistura eutética. Se esta não se tornar líquida para dissolver a cânfora, adicione algumas gotas de álcool. Coloque o talco no gral aos poucos com trituração, para absorver o líquido. Adicione seis gotas de salicilato de metila no pó com trituração. Tamise o pó usando tamis com abertura de malha 100. Pese o recipiente de dispensação. Utilizando um funil, transfira o pó para o recipiente e pese de novo para determinar a massa final de pó. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO FINALIZADA: Pó fino cinza-esbranquiçado com odor de cânfora e gaultéria.

CONTROLE DE QUALIDADE: A massa do pó deve corresponder à massa teórica de 30 g.

FORMULAÇÃO ORIGINAL PREPARADA POR: John Johnson, Farmacêutico

VERIFICADO POR: Sue Stein, MS, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, RESISTÊNCIA E FORMA DE DOSAGEM DA PREPARAÇÃO: Ácido benzoico 5%, cânfora 3,3%, ácido salicílico e benzocaína 2,5%, pó tópico

QUANTIDADE: 30 g

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

DADOS DA FORMULAÇÃO ID: BP002

NÚMERO CONTROLE

DA PRESCRIÇÃO: 123009

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Preparado por	Revisado por
Benzocaína	0,75 g	JET Labs XY1147	mês/ano	bjf	jj
Ácido salicílico	0,75 g	JET Labs XY1148	mês/ano	bjf	jj
Ácido benzoico	1,5 g	JET Labs XY1149	mês/ano	bjf	jj
Cânfora	1,0 g	JET Labs XY1150	mês/ano	bjf	jj
Salicilato de metila	6 gotas	JET Labs XY1151	mês/ano	bjf	jj
Talco	26 g	JET Labs XY1152	mês/ano	bjf	jj

DADOS DE CONTROLE DE QUALIDADE: Aparência: pó fino cinza-esbranquiçado com odor de cânfora e gaultéria

Massa do pó no frasco (sem tampa)	43,830 g
Massa do frasco vazio (sem tampa)	14,082 g
Massa do pó	29,748 g

RÓTULO

FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123009
Max Thompson

Farmacêutico: JJ DatA: 00/00/00
Médico Shapiro

Aplicar diretamente nos pés, pela manhã e antes de deitar.

Benzocaína 2,5%; ácido salicílico 2,5%; ácido benzoico 5%; cânfora 3,3%; talco 86,7% (opcional), pó tópico.

Mfg: manipulado Quantidade: 30 g

Reutilização da prescrição: 3 Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: apenas para uso externo. Manter fora do alcance de crianças. Este medicamento foi manipulado em nossa farmácia para você segundo o seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Max. Eu sou seu farmacêutico, John Johnson. Você tem alguma alergia a medicamentos? Está tomando alguma medicação prescrita ou não? O que Dr. Shapiro disse sobre esse medicamento? Esse pó contém uma associação de ingredientes, incluindo cânfora, ácidos benzoico e salicílico e benzocaína, que aliviam a coceira e tratam a infecção fúngica, no seu caso, pé de atleta. Aplique-o conforme indicado, a cada manhã e ao deitar. Ele irá ajudar seus pés a “respirarem” ao usar sapatos e meias. Evite materiais sintéticos que não permitam que o suor evapore. Além disso, seque bem os pés após o banho. Se a situação não melhorar em poucos dias, ou se piorar, entre em contato com o Dr. Shapiro. Mantenha o medicamento em local fresco e seco, fora do alcance de crianças. Esse pó é apenas para uso externo. Descarte qualquer conteúdo não utilizado após três meses (fornecer a data). A receita pode ser utilizada três vezes. Você tem alguma dúvida?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 25.3



CASO: Jared Stone pesa 6,8 kg e tem 4 meses de idade. Durante os últimos 3 ou 4 dias, ele desenvolveu dermatite de contato grave por uso de fralda (conhecida como assadura), com muita vermelhidão na área em contato com a fralda. Seu histórico inclui o uso anterior de um complexo multivitamínico pediátrico e amoxicilina para otite média. O Dr. Schultz receitou o pó de uso tópico descrito a seguir para tratar a dermatite de Jared. Essa prescrição traz um exemplo de unidade de concentração que pode ser interpretada de duas maneiras: com os dois pontos indicando uma quantidade “a mais” ou “qsp”. A farmacêutica Bárbara Bell entrou em contato com o médico, pois sua intenção era de usar uma parte de nistatina para 10 partes do pó adsorvente (ou seja, **a mais**), o que faria sentido, considerando como quantidade de pó não dividido a massa de 20 g, um múltiplo par de 1:10. A outra dificuldade com a interpretação dessa prescrição diz respeito à nistatina em pó, que poderia ser entendida como Nistatina USP pura (4.400.000 unidades/g) ou como Pó de Nistatina Tópica USP (100.000 unidades/g). Ambos os pós estão disponíveis. Isso é abordado nos cálculos dados em seguida. Neste exercício, a farmacêutica consultou o Dr. Schultz e determinou que a segunda interpretação, Pó de Nistatina Tópica USP, era a forma pretendida.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE, 20 TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
	R # 123025
NOME: <i>Jared Stone</i>	DATA: <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Lego Lane 2530</i>	
R <i>Adicione pó de nistatina 1:10 à seguinte mistura:</i> <i>Óxido de zinco</i> <i>Talco</i> <i>Amido</i> <i>Carbonato de cálcio</i>	<i>quantidades iguais para dar 20 g</i>
<i>Posologia: Aplicar na área afetada</i>	
<i>Contate Dr. Schultz para confirmar a relação de concentração e a interpretação quanto ao tipo de nistatina</i> <i>Pó de uso tópico</i>	
<i>B. Bell 00/00/00</i>	
Reutilização da prescrição: <i>3</i>	Dr. <i>Aleta Schultz</i>
DEA N°: _____	

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, RESISTÊNCIA E FORMA DE DOSAGEM DA PREPARAÇÃO: Nistatina – Pó adsorvente tópico**QUANTIDADE:** 22 g**DADOS DA FORMULAÇÃO ID:** BP003**USO TERAPÊUTICO/ CATEGORIA:** Antifúngico/adsorvente**VIA DE ADMINISTRAÇÃO:** Tópica**INGREDIENTES:**

Ingrediente	Quantidade	Descrição física	Solubilidade	Comparação entre dose		Uso na prescrição
				Dada	Usual	
Óxido de zinco	5 g	pó branco	insol. em água e álcool	22,7%	qualquer	adstringente, adsorvente
Talco	5 g	pó cinza-esbranquiçado	insol. em água e álcool	31,6%*	qualquer	veículo, adsorvente
Amido	5 g	pó branco	insol. em água e álcool	22,7%	qualquer	veículo, adsorvente
Carbonato de cálcio	5 g	pó branco	praticamente insol. em água	22,7%	qualquer	adstringente, adsorvente
Pó de nistatina tópico 100.000 unidades/g	2 g	pó amarelo-claro	4 mg/mL de água 1,2 mg/mL de álcool	9.090 unidades/g	100.000 unidades/g	antifúngico

*Este inclui 22,7% referente aos 5 g de talco adicionado mais 8,9% do talco usado como o diluente das 2 g de pó de nistatina tópico.

COMPATIBILIDADE–ESTABILIDADE: Os adsorventes óxido de zinco, talco, amido e carbonato de cálcio são compatíveis e estáveis na forma de pó. A nistatina tem estabilidade questionável, mesmo na forma de pó seco. Ambos *Chemical Stability of Pharmaceutical* e *Trissel's Stability of Compounded Formulations* reportam que a nistatina degrada quando exposta ao calor, luz, oxigênio e umidade (7,8).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO: Embora a monografia da USP para a Nistatina recomende o armazenamento em recipientes herméticos e resistentes à luz, as monografias da USP para todos os ingredientes utilizados, incluindo o Pó de Nistatina Tópico, permitem o armazenamento em recipientes bem fechados (3). Para um uso adequado pelo responsável, dispensar em um recipiente de plástico opaco de 60 mL com tampa perfurada, que não é classificado como um recipiente hermético. Conservar à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Ao usar um produto fabricado, como o Pó de Nistatina Tópico, o prazo de validade recomendado, conforme especificado no Capítulo (795) para formulações sólidas acondicionadas em recipientes herméticos e armazenadas à temperatura ambiente controlada, não deve exceder 25% do período restante de validade do produto ou seis meses, o que ocorrer primeiro (6). A tampa perfurada do recipiente não o classifica como hermético, e, portanto, um prazo de validade máximo três meses é utilizado. O prazo de validade será limitado mais ainda se o período correspondente a 25% do prazo de validade restante do produto for inferior a três meses.

CÁLCULOS

Dose/Concentração: A razão de 1:10 deve ser interpretada como uma parte de pó de nistatina para 10 partes de pó não dividido adsorvente. Considerando os 20 g de pó adsorvente, isso significa que existem 2 g de pó de nistatina para 22 g de pó total.

Concentração de nistatina: Se a prescrição for interpretada como Pó de Nistatina Tópico USP, que é de 100.000 unidades/g:

$$\left(\frac{100.000 \text{ unidades de nis.}}{\text{g pó de nis. tóp.}} \right) \left(\frac{2 \text{ g de pó de nis. tóp.}}{22 \text{ g total de pó}} \right) = 9.090 \text{ unidades por g}$$

Este resultado é cerca de um décimo da concentração habitual.

Se a prescrição for interpretada como Nistatina USP, aplique o número de unidades equivalentes por miligrama impresso no frasco de pó de nistatina que será utilizado (um valor que varia de acordo com o fabricante e número de lote), nesse caso 6.050 unidades/mg:

$$\left(\frac{6.050 \text{ unidades de nis.}}{\text{mg de pó nis.}} \right) \left(\frac{2.000 \text{ mg de pó nis.}}{22 \text{ g total de pó}} \right) = 550.000 \text{ unidades por g}$$

Isso é aproximadamente 5,5 vezes a concentração usual.

Como indicado, o farmacêutico consultou o médico e determinou que a interpretação pretendida era Pó de Nistatina Tópico.

O óxido de zinco, o amido e as concentrações de carbonato de cálcio:

$$\% \text{ de óxido de zinco, amido, carbonato de cálcio: } \frac{5 \text{ g de ingred.}}{22 \text{ g de pó}} = \frac{x}{100}; x = 22,7\%$$

Concentração de talco: Existem duas fontes de talco nessa formulação. Além dos 5 g na fórmula, o Pó de Nistatina Tópico contém talco. Os 2 g de Pó de Nistatina Tópico contêm 200.000 unidades de nistatina dispersas no talco. A quantidade de nistatina e talco nos 2 g podem ser calculados usando a massa:

$$\left(\frac{\text{mg de nistatina}}{4.400 \text{ unidades de nistatina}} \right) \left(\frac{200.000 \text{ unidades de nistatina}}{2 \text{ g de pó de nistatina}} \right) = 45 \text{ mg de nistatina}$$

$$2 \text{ g de Pó de Nistatina Tópico} - 0,045 \text{ g de nistatina} = 1,955 \text{ g de talco}$$

Portanto, a quantidade total de talco na formulação é a seguinte: 5 g + 1,955 g = 6,955 g.

$$\% \text{ talco: } \frac{6,955 \text{ g de talco}}{22 \text{ g de pó}} = \frac{x}{100}; x = 31,6\%$$

Quantidade de ingredientes

Óxido de zinco, talco, amido e carbonato de cálcio: 20 g/4 = 5 g de cada

Pó de Nistatina Tópico:

$$\frac{1 \text{ parte de pó de nis. tóp.}}{10 \text{ partes de outros pós}} = \frac{x \text{ g de pó de nis. tóp.}}{20 \text{ g de outros pós}}; x = 2 \text{ g de pó de nistatina tópico}$$

FICHA DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisar as fichas de segurança para todos os componentes do pó não dividido. Vista um jaleco limpo e use luvas descartáveis. Evite a inalação do pó.

EQUIPAMENTOS ESPECIALIZADOS: Nenhum. Todas as pesagens são feitas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 2 g de Pó de Nistatina Tópico USP 100.000 unidades/g e 5 g de óxido de zinco, talco, amido e de carbonato de cálcio individualmente. Misture os pós adsorventes (cerca de 2 min) por tombamento em um saco de fechamento com zíper. Coloque o pó em um gral e, usando diluição geométrica, adicione o pó adsorvente misturado ao Pó de Nistatina Tópico com trituração para obter uma mistura homogênea. Pese um recipiente com tampa perfurada. Usando um funil específico, transfira o pó para o recipiente e pese de novo para determinar a sua massa final. Rotule adequadamente e dispense.

DESCRIÇÃO DO PRODUTO ACABADO: A forma farmacêutica é um pó fino, branco e inodoro.

CONTROLE DE QUALIDADE: Pese o pó finalizado, devendo corresponder à massa teórica de 22 g aproximadamente.

FORMULAÇÃO ORIGINAL PREPARADA POR: Barbara Bell, Farmacêutica

VERIFICADO POR: Sue Stein

FÓRMULA-PADRÃO**NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO:** Nistatina – pó adsorvente tópico**QUANTIDADE:** 22 g**DATA DE FABRICAÇÃO:** dia/mês/ano**PRAZO DE VALIDADE:** dia/mês/ano**REGISTRO DA
FORMULAÇÃO:** BP003**NÚMERO CONTROLE
DA PRESCRIÇÃO:** 123025**INGREDIENTES USADOS:**

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Preparado por	Verificado por
Óxido de zinco	5 g	JET Labs XY1153	mês/ano	bjf	bb
Talco	5 g	JET Labs XY1152	mês/ano	bjf	bb
Amido	5 g	JET Labs XY1155	mês/ano	bjf	bb
Carbonato de cálcio	5 g	JET Labs XY1146	mês/ano	bjf	bb
Pó de Nistatina Tópica 100.000 unidades/g	2 g	BJF Generics XY1157	mês/ano	bjf	bb

DADOS DE CONTROLE DE QUALIDADE: aparência: pó fino branco e inodoro

Massa do pó no frasco (sem tampa) 32,072 g

Massa do frasco vazio (sem tampa) 10,215 g

Massa do pó 21,857 g

RÓTULO

FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPEIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123025
 Jared Stone

Farmacêutico: BB

Data: 00/00/00
 Dr. Schultz

Aplicar na área afetada a cada mudança da fralda.

Óxido de zinco, amido, carbonato de cálcio 22,7% cada; talco 31,6%;
 nistatina 9.090 unidades/g Pó Tópico

Produto Manipulado

Quantidade: 22 g

Reutilização da prescrição: 3

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: apenas para uso externo. Este medicamento foi manipulado em nossa farmácia conforme prescrição médica.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Stone. Sou sua farmacêutica, Bárbara Bell. Jared é alérgico a algum fármaco? Ele está usando algum medicamento com ou sem prescrição? O Dr. Schultz informou-a sobre esse pó ou como usá-lo? É um medicamento usado topicamente para assaduras, que contém como substâncias adsorventes e protetoras óxido de zinco, amido e carbonato de cálcio

e o antifúngico nistatina. Ele irá ajudar a manter a área seca e tratar a infecção fúngica na área em contato com fralda. A Sra. deve aplicá-lo na área afetada a cada troca de fralda de Jared, cuidando para não chegar perto dos olhos, do nariz ou da boca da criança. É também muito importante trocar a fralda com frequência, logo que você perceber que ela está molhada e, em especial, quando Jared tiver evacuado. Com cuidado, limpe a área afetada com água (lenços umedecidos podem causar ardência), e então seque gentilmente o local antes de aplicar o pó. Se você não notar nenhuma melhora em poucos dias ou se verificar que o problema está piorando, entre em contato o Dr. Schultz. Esse pó pode ser armazenado à temperatura ambiente, em um local longe da umidade e fora do alcance de crianças. A receita pode ser reutilizada por três vezes. Qualquer porção não utilizada deve ser descartada após três meses (indicar a data). Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 25.4

CASO: Jacob Stone é um menino de 11 anos de idade, que pesa 39,92 kg e tem 1,47 m de altura. Há dois anos, ele passou por um transplante de órgão multivisceral: fígado, intestino delgado e estômago. O menino desenvolveu hipertensão como consequência dos acometimentos fisiológicos e farmacológicos que acompanham um transplante de órgão e da terapia posterior de profilaxia para rejeição. Para a hipertensão, Jacob está sendo tratado com labetalol e hidralazina (ver a prescrição a seguir). Ele também usa uma variedade de outros medicamentos, e seu farmacêutico do transplante, Brian LaRowe, mantém contato direto com sua farmacêutica do ambulatório, Jennie Jackson; Brian fornece a Jennie uma lista atualizada de medicamentos usados no momento por Jacob e dos atuais problemas de saúde. Alguns desses medicamentos incluem pantoprazol para suprimir a produção de ácido gastrintestinal; loperamida, policarbofil e pectina para a diarreia crônica; prednisona e tacrolimo para a profilaxia da rejeição; citrato de sódio/ácido cítrico para acidez; vários agentes antibacterianos e antifúngicos (p. ex., sulfametoxazol-trimetoprim, aciclovir e nistatina) para a profilaxia das infecções oportunistas; darbepoetina, ferro e ácido fólico para a anemia e suplementos multivitamínicos e minerais.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE, 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
R # 123042	
NOME: <i>Jacob Stone</i>	DATA: <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Lago Círculo 521</i>	
R <i>Hidralazina 0,75 mg/kg/dia em quatro doses</i> <i>Faça 8 doses unitárias</i> <i>Posologia: Tome o conteúdo de um papel com um suco quatro vezes ao dia</i>	
J. Jackson 00/00/00	
Reutilização da prescrição: <i>2</i>	Dr. <i>R. Farrell</i>
DEA Nº: _____	

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, RESISTÊNCIA E FORMA DE DOSAGEM DA PREPARAÇÃO: Cloridrato de hidralazina 7,5 mg, pó dividido

QUANTIDADE: 9 doses (uma extra para perda na manipulação)

DADOS DA FORMULAÇÃO ID: DP001

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Anti-hipertensivo oral

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade	Descrição física	Solubilidade	Comparação de dose		Uso na prescrição
				Dada	Usual	
Hidralazina HCl	Pesado 120 mg/ usado 67,5 mg	pó branco	1 g/33 mL de água, 500 mL de álcool	0,75 mg/kg/ dia ou 7,5 mg 4× dia	variável	anti-hipertensivo
Lactose	Pesado 360 mg por alíquota, 2.430 mg de diluente	pó branco	1 g/ 5 mL de água, v sl sol em água	—	—	diluyente

COMPATIBILIDADE–ESTABILIDADE: Em uma forma farmacêutica sólida, a hidralazina HCl é relativamente estável (9).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO: A monografia da USP para Comprimidos de Cloridrato de Hidralazina recomenda o armazenamento em recipiente fechado, resistente à luz e em temperatura ambiente controlada (3). Acondicionar em sacos de polietileno com fechamento de zíper e dispense em frasco âmbar, com tampa resistente à abertura por crianças. Conservar à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Usar o prazo de validade de seis meses recomendado no Capítulo <795> da USP, para as formas farmacêuticas sólidas preparadas com ingredientes USP acondicionados em recipientes herméticos e armazenadas à temperatura ambiente controlada (6).

CÁLCULOS

Dose/concentração: 0,75 a 1 mg/kg/dia em 2 a 4 doses divididas é a dose inicial usual pediátrica.

$$\text{Peso da criança em kg: } \frac{88 \text{ lb}}{2,2 \text{ lb/kg}} = 40 \text{ kg}$$

$$\text{Dose em mg: } \left(\frac{0,75 \text{ mg}}{\text{kg/dia}} \right) \left(\frac{40 \text{ kg}}{1} \right) \left(\frac{\text{dia}}{4 \text{ doses}} \right) = 7,5 \text{ mg/dose}$$

Quantidade de ingredientes

Para nove doses (ou seja, oito mais uma dose extra para compensar a perda de pó na manipulação):

Hidralazina:

$$\frac{7,5 \text{ mg de hidralazina}}{\text{dose}} \times 9 \text{ doses} = 67,5 \text{ mg de hidralazina}$$

O pó puro será utilizado, e a quantidade calculada (67,5 mg) é inferior à QMP para a balança de torção Classe 3; portanto, uma alíquota deve ser usada. Se a QMP de 120 mg de hidralazina for pesada e misturada com 360 mg de lactose para dar 480 mg de diluição, a quantidade dessa diluição que irá conter 67,5 mg de hidralazina pode ser calculada:

$$\frac{120 \text{ mg de hidralazina}}{480 \text{ mg de diluição}} = \frac{67,5 \text{ mg de hidralazina}}{x \text{ mg de diluição}}; x = 270 \text{ mg de diluição}$$

A lactose para fornecer a massa de 300 mg de cada unidade de dosagem:

$$300 \text{ mg} \times 9 = 2.700 \text{ mg total de pó}$$

$$2.700 \text{ mg total de pó} - 270 \text{ mg diluição de hidralazina} = 2.430 \text{ mg de lactose}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisar as fichas de segurança para hidralazina. Vista um jaleco limpo e use luvas descartáveis. Evite a inalação de pó.

EQUIPAMENTOS ESPECIALIZADOS: Todas as pesagens são feitas em uma balança de torção Classe III. O gral de vidro é utilizado para diluição e mistura desse fármaco potente, mas finamente dividido.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 120 mg de cloridrato de hidralazina e 360 mg de lactose. Transfira a hidralazina para um gral de vidro e adicione à lactose, por diluição geométrica, triturando bem. Pese 270 mg de pó e coloque-o em um gral de vidro limpo. Pese 2.430 mg de lactose e adicione à alíquota de 270 mg de hidralazina por diluição geométrica, triturando bem. Pese 300 mg de pó para cada dose e acondicione em um saco de polietileno com fechamento de zíper. Dispense os sacos em um frasco âmbar com tampa resistente à abertura por crianças.

DESCRIÇÃO DO PRODUTO ACABADO: Pó fino e branco.

CONTROLE DE QUALIDADE: Cada pacote é pesado para conter 300 mg de pó. Uma verificação é feita da seguinte forma: cinco sacos vazios com fecho de zíper são pesados e a massa média de pó por saco é determinada; então os sacos plásticos contendo o pó são pesados e o valor médio dos sacos vazios é subtraído. A massa de pó em cada saco plástico deve ser 300 mg \pm 10%.

FORMULA PADRÃO PREPARADA POR: Farmacêutica Jennie Jackson

VERIFICADO POR: Sue Stein, MS, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Cloridrato de hidralazina 7,5 mg, pó dividido

QUANTIDADE: 9 doses (uma extra para perda na manipulação)

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: DP001

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123042

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Preparo por	Verificado por
Hidralazina HCl	Pesado 120 mg/usado 67,5 mg	JET Labs XY1158	mês/ano	bjf	jj
Lactose	Pesado 360 mg por alíquota, 2.430 mg usado como diluente adicional	JET Labs XY1159	mês/ano	bjf	jj

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: Aparência: pó fino e branco

Massa (em gramas) de cinco pacotes vazios com fecho de zíper: 0,517 + 0,519 + 0,525 + 0,510 + 0,515


Massa média (em gramas) dos pacotes vazios: 0,517 g

Massa (em gramas) de oito pacotes cheios: 0,823; 0,818; 0,815; 0,821; 0,812; 0,826; 0,817; 0,820

Massa aproximado do pó por pacote, subtraindo 0,517 da massa de cada pacote cheio: 0,306; 0,301; 0,298; 0,304; 0,295; 0,309; 0,3; 0,303

Todos estão dentro da faixa aceitável de \pm 10%

RÓTULO

		
FARMÁCIA PRÁTICA		
RUA DOS PAPÉIS, 425		
TRITURADOR, CEP 53706		
Fone: (608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R 123042	Farmacêutico: JJ	Data: 00/00/00
Jacob Stone		Dr. Farrell
Esvazie o conteúdo de um pacote em um suco ou pudim e tome quatro vezes ao dia		
Hidralazina 7,5 mg, Pó dividido de uso oral		
Produto manipulado	Quantidade: 8 pacotes	
Reutilização da prescrição: 2	Descartar após: fornecer a data	

Rótulos auxiliares: manter fora do alcance de crianças. Avisar em caso de tonturas. Este medicamento foi manipulado na nossa farmácia para você segundo prescrito pelo seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Stone. Sou sua farmacêutica, Jennie Jackson e tenho pronta a prescrição de Jacob. Seu filho tem alguma alergia a medicamentos? Sei que ele está tomando vários outros medicamentos, e o farmacêutico do transplante, Brian LaRowe, enviou-me uma lista atualizada. O menino está enfrentando problemas com sua terapia atualmente? O Dr. Farrell ou o Dr. LaRowe explicou-lhe para que serve esse medicamento? Chama-se hidralazina, e é usada para tratar a hipertensão. Você deve colocar o conteúdo de um pacote no suco ou no pudim ou em outros alimentos macios e Jacob deve ingerir toda a porção preparada. Ele deve fazer isso quatro vezes ao dia. Alguns efeitos colaterais que ele pode sentir incluem dor de cabeça, tontura, batimento cardíaco acelerado ou irregular, diarreia, perda de apetite, náuseas ou vômitos. Estes geralmente desaparecem após algum tempo. Se ele sentir dor no peito, nas articulações ou na garganta, febre, inchaço dos braços ou pernas, erupções cutâneas ou prurido, consulte o Dr. Farrell imediatamente. Conserve em local fresco, seco e fora do alcance de crianças e descarte qualquer porção não utilizada após a data indicada no frasco, que é de seis meses a partir de agora. O Dr. Farrell prescreveu um pequeno número de doses para que possamos tentar esse medicamento, ver se Jacob vai tolerá-lo e qual a maneira que ele gosta de tomá-lo. Há também duas reutilizações. Se isso funcionar bem, posso fazer uma quantidade maior no futuro, para que você não tenha que vir à farmácia com tanta frequência. Uma vez que esses pós são manipulados, por favor, ligue com antecedência quando precisar de mais para que eu possa prepará-los e tê-los prontos para você. A Sra. tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 25.5

CASO: Larry Bow é um paciente do sexo masculino de 2 anos de idade com uma história de duas convulsões febris quando tinha 1 ano. Recentemente, ele teve vários “episódios” e o diagnóstico provisório foi transtorno de ataque parcial complexo. O farmacêutico Bill Bailey recebeu a prescrição a seguir. Em consulta com a Sra. Bow, Bailey disse que Larry pesa 9,3 kg e que a prescrição é uma tentativa inicial com esse fármaco. Devido à pouca idade de Larry, Bill verifica a dose em duas referências. Para crianças com 6 anos de idade, o *Drug Information Handbook* fornece uma dose inicial de carbamazepina de 5 mg/kg/dia, com aumento na dose a cada 5 a 7 dias até 20 mg/kg/dia; e o *Drug Facts and Comparisons* fornece um intervalo de dose inicial para essa faixa etária de 10 a 20 mg/kg/dia, administrados em 2 a 3 doses. A dose prescrita excede o intervalo de dose recomendado (ver cálculo seguinte). Com base nessas informações, Dr. Bailey acha que a faixa de dose inicial recomendada para Larry deve ser: $5 \text{ a } 10 \text{ mg/kg/dia} \times 11,4 \text{ kg} = 57 \text{ a } 114 \text{ mg por dia}$. Bailey também acha que a adesão à terapia seria mais fácil se o medicamento fosse administrado apenas três vezes ao dia, no café da manhã, no almoço e na janta. Com três doses por dia, uma faixa de 20 a 38 mg por dose é aceitável. O farmacêutico Bailey telefona para o Dr. Wurtz e, juntos, decidem mudar a prescrição de 100 mg por pacote para 30 mg por pacote, e as instruções de uso são alteradas de quatro vezes ao dia para três vezes ao dia, após o café da manhã, o almoço e a janta.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123045

NOME: *Lawrence Bow*

DATA: *00/00/00*

ENDEREÇO: *Rua Lane 511*

R

30

Carbamazepina 400 mg/pacote

Pó dividido, faça 15 pacotes

Bill Bailey 00/00/00

Posologia: Tome o conteúdo de um pacote três vezes ao dia

tid

*Dose alterada para 30 mg/pacote e três vezes ao dia conforme consulta
por telefone com Dr. Wurtz*

Reutilização da prescrição: *5*

Dr. *Ozzie Wurtz*

CRM Nº:

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: *Pó dividido, carbamazepina 30 mg*

QUANTIDADE: *16 unidades, para utilizar 15 pacotes*

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: *DP002*

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: *Anticonvulsivante*

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: *Oral*

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade	Descrição física	Solubilidade	Comparação de dose		Uso na prescrição
				Dada	Usual	
Carbamazepina comprimidos de 200 mg	480 mg de fármaco a partir de 672 mg do comprimido triturado	comprimidos alongados cor de rosa; o fármaco puro é um pó branco	praticamente insol. em água; sol. em álcool	8 mg/kg/dia	5-20 mg/kg/dia	anticonvulsivante
Lactose	4,128 mg	pó branco	1 g/5 mL em água v s sol. em álcool	—	—	diluyente

COMPATIBILIDADE–ESTABILIDADE: Mesmo quando em uma forma farmacêutica sólida, a carbamazepina exige cuidados a respeito da estabilidade, e suas preparações sólidas necessitam de embalagens especiais para armazenamento para o máximo de estabilidade. Em dois artigos relatados no *American Journal of Hospital Pharmacy* na monografia revisada da carbamazepina do *Trissel's Stability of Compounded Formulations*, é relatado que a biodisponibilidade da carbamazepina, quando na forma de comprimido, pode ser reduzida em um terço se os comprimidos forem expostos ao excesso de umidade. Segundo relatos, essa redução na biodisponibilidade é causada pelo endurecimento do comprimido devido à captura de água pelas moléculas do fármaco, com a formação de um di-hidratado (10–12). Essa é a razão para o uso de uma embalagem especial e de condições de armazenamento recomendadas pela USP, conforme fornecido a seguir.

ACONDICIONAMENTO–ARMAZENAMENTO: A monografia da USP para Comprimidos de Carbamazepina recomenda o armazenamento em recipientes herméticos, de preferência de vidro. Ela também afirma que o produto deve ser rotulado para armazenamento em local seco e protegido da umidade (3). Acondicionar em sacos individuais de polietileno com fecho de zíper e dispensar em um frasco de vidro âmbar de boca larga com resistência contra a abertura por crianças. Armazenar em local seco com temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Devido a problemas de estabilidade da carbamazepina, usar um prazo de validade mais conservativo de 30 dias, em vez dos habituais 25% do período restante de validade do produto ou seis meses, o que ocorrer primeiro (6).

CÁLCULOS

Dose/concentração

$$\text{Peso da criança em kg: } \frac{25 \text{ lb}}{2,2 \text{ lb/kg}} = 11,4 \text{ kg}$$

$$\text{Dose original (em mg/kg/dia): } \left(\frac{100 \text{ mg de carbam.}}{\text{dose}} \right) \left(\frac{4 \text{ doses}}{\text{dia}} \right) \left(\frac{1}{11,4 \text{ kg}} \right) = 35 \text{ mg/kg/dia}$$

$$\text{Nova dose (em mg/kg/dia): } \left(\frac{30 \text{ mg de carbam.}}{\text{dose}} \right) \left(\frac{3 \text{ doses}}{\text{dia}} \right) \left(\frac{1}{11,4 \text{ kg}} \right) = 7,9 \text{ mg/kg/dia}$$

Quantidade de ingredientes Para 16 doses, 15 doses mais uma adicional para compensar o pó perdido na manipulação

Usando 30 mg/dose:

$$30 \text{ mg/dose} \times 16 \text{ doses} = 480 \text{ mg of carbamazepina}$$

A carbamazepina está disponível em comprimidos de 200 mg; três desses são necessários, e a massa deles foi determinada como sendo 840 ou 280 mg por comprimido. A quantidade de pó a obtida a partir dos comprimidos triturados é calculada a seguir:

$$\frac{200 \text{ mg de carbam.}}{280 \text{ mg de comprimido em pó}} = \frac{480 \text{ mg de carbam.}}{x \text{ mg de comprimido em pó}}; x = 672 \text{ mg de comprimido em pó triturado}$$

Para preparar cada pacote de pó pesando 300 mg:

$$300 \text{ mg/pacote} \times 16 \text{ pacotes} = 4.800 \text{ mg de pó necessários.}$$

A quantidade de lactose necessária:

$$4.800 \text{ mg} - 672 \text{ mg} = 4.128 \text{ mg de lactose}$$

FICHA DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Vista um jaleco limpo e use luvas descartáveis.

EQUIPAMENTOS ESPECIALIZADOS: Todas as pesagens são feitas em balança analítica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese três comprimidos de carbamazepina de 200 mg: 840 mg. A massa média por comprimido é de 280 mg. Verifique se a massa do comprimido, o fabricante ou o número do lote mudarem, pois as massas variam de acordo com diferentes fabricantes e lotes. Triture três comprimidos e pese 672 mg do pó, contendo 480 mg de fármaco. Pese 4.128 mg de lactose e adicione à carbamazepina por trituração utilizando a diluição geométrica. Pese 300 mg de pó para cada dose e acondicione cada dose individualmente em um saco de polietileno com fechamento de zíper. Dispense os sacos em um vidro âmbar de boca larga, em um recipiente com tampa resistente à abertura por crianças. Rotule de forma apropriada.

DESCRIÇÃO DO PRODUTO ACABADO: Pó branco com manchas cor-de-rosa do material do comprimido triturado.

CONTROLE DE QUALIDADE: Para cada pacote, 300 mg de pó são pesados. Uma verificação é feita da seguinte forma: meça cinco sacos com fecho de zíper vazios e calcule a massa média por saco. Selecione aleatoriamente oito pacotes, pese cada um e subtraia a massa correspondente a dos sacos vazios. O pó em cada pacote deve pesar 300 mg \pm 10%.

FÓRMULA PADRÃO PREPARADA POR: Bill Bailey, Farmacêutico

VERIFICADO POR: Sue Stein

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Pó dividido, carbamazepina 30 mg
QUANTIDADE: 16 unidades para utilizar 15 (uma extra para compensar a perda durante a manipulação)
DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano **PRAZO DE VALIDADE:** dia/mês/ano
NÚMERO DE REGISTRO DA FORMULAÇÃO: DP002 **NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO:** 123045

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Preparado por	Verificado por
Carbamazepina comprimidos de 200 mg	480 mg fármaco a partir de 672 mg do pó dos comprimidos triturados	BJF Generics XY1160	mês/ano	bjf	bb
Lactose	4.128 mg	JET Labs XY1159	mês/ano	bjf	bb

DADOS DE CONTROLE DE QUALIDADE: Aparência: pó branco com manchas cor-de-rosa do material do comprimido triturado.

Massa (em gramas) de cinco pacotes com fecho de zíper vazios: 0,517 + 0,519 + 0,525 + 0,510 + 0,515

Massa média (em gramas) dos pacotes vazios: 0,517 g

Massa aproximada do pó por pacote, subtraindo 0,517 g da massa de cada pacote cheio: 0,299; 0,295; 0,306; 0,301; 0,298; 0,304; 0,295; 0,309

Todos estão dentro da faixa aceitável de $\pm 10\%$

RÓTULO



**CLÍNICA DE MÉDICOS
CONTEMPORÂNEOS**
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R 123045
 Lawrence Bow

Farmacêutico: BB Data: 00/00/00
 Dr. Wurtz

Ministrar o conteúdo de um pacote com alimentos leves três vezes ao dia, após o café da manhã, almoço e janta.

Pó de uso ora oral – carbamazepina 30 mg

Produto manipulado

Quantidade: 15 pacotes

Reutilização da prescrição: nenhum

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: advertência para sonolência. Aviso de fotossensibilidade (opcional). Armazenar em local seco. Proteger da umidade. Manter fora do alcance de crianças. Este medicamento foi manipulado em nossa farmácia para você conforme prescrição de seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Bow; tenho a receita pronta do Larry. Obrigado por terem retornado. Eu consultei o Dr. Wurtz, que decidiu por um ajuste da dose. Com essa mudança, Larry terá de tomar apenas três doses por dia, em vez de quatro. A carbamazepina é usada para tratar transtornos de ataque. Você deve dar o conteúdo de um pacote, misturado com alimentos (p. ex., pudim, maçã), três vezes ao dia, após o café da manhã, o almoço e a janta. É importante que não

falhe nenhuma dose; se você esquecer de administrar uma dose, administre tão logo quanto possível e lembre-se de voltar ao esquema habitual; se estiver quase na hora da próxima dose, pule-a. Larry tem alergia a medicamentos? Ele está tomando outra medicação com ou sem prescrição? Se precisar começar qualquer medicação nova, certifique-se de informar ao farmacêutico de que Larry está tomando carbamazepina, pois este fármaco interage com alguns medicamentos. Esse fármaco pode causar sonolência ou tonturas, especialmente no início do tratamento. Larry deve evitar a exposição à luz solar direta, tanto quanto possível, pois isso pode causar erupções cutâneas; não se esqueça de aplicar protetor solar nessas ocasiões de exposição. Observe alterações na visão, fezes escurecidas, mudanças de comportamento ou ataques. Contate o Dr. Wurtz imediatamente se você notar alguma dessas mudanças. Conserve o medicamento em local fresco, seco (protegido da umidade) e fora do alcance de crianças. Você tem medicamento suficiente para cinco dias; o médico quer que você compareça ao consultório após quatro dias para verificar como as coisas estão indo. Ele vai, então, decidir

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 25.6

sobre as alterações necessárias na terapia. Você tem alguma dúvida?

CASO: John Denali é um menino de 3 anos que recentemente foi diagnosticado com leucemia linfoblástica aguda (LLA). Ele completou as quatro semanas de regime quimioterápico, que consiste em prednisona, vincristina e asparaginase. Ele também recebeu terapia intratecal (IT) na primeira e na quarta semana com metotrexato, hidrocortisona e citarabina como profilático para o sistema nervoso central (SNC). As náuseas e os vômitos foram controlados usando ondansetrona intravenosa (IV) antes e 4 horas após cada tratamento IT. John já terminou uma semana de terapia de consolidação, usando medicamentos IV, e foi dada uma dose de metotrexato intramuscular. A mãe de John se apresentou ao farmacêutico Alpine com a receita dada aqui. Ela relata que o menino pesa 13,6 kg e tem 91,4 centímetros de altura. Ela também relata que John não consegue engolir comprimidos; assim, o Dr. Heider sugeriu que a farmácia poderia preparar pós divididos para John, que poderiam ser misturados com um alimento macio, como pudim, purê de maçã ou cobertura de *chantilly*. O registro de uso de medicamentos por John indica que não há alergias conhecidas. Medicamentos usados anteriormente incluem a associação amoxicilina/ácido clavulânico para otite média recorrente e penicilina V para faringite. Antes de preparar o medicamento, o farmacêutico Alpine confirmou a adequação do fármaco e da dose para esta parte do protocolo da LLA, usando informações obtidas em *Applied Therapeutics*, 7ª edição e *Textbook of Therapeutics*, 8ª edição.

CLÍNICA DOS MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE, 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123047

NOME: John Denali

DATA: 00/00/00

ENDEREÇO: Mountaineer 296

R Mercaptopurina 75 mg/m²/dia

Pó dividido oral, faça 14

D. Alpine 00/00/00

Posologia: Tomar o conteúdo de um pacote no café da manhã e ao jantar.

Reutilização da prescrição: 1

Dr. Patsy Heider

DEA N°:

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, RESISTÊNCIA E FORMA DE DOSAGEM DA PREPARAÇÃO: Pó dividido de mercaptopurina 25 mg

QUANTIDADE: 15 unidades para utilizar 14 (uma extra para a perda na manipulação)

DADOS DA FORMULAÇÃO ID: DP003

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Antineoplásico

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade	Descrição física	Solubilidade	Comparação de dose		Uso na prescrição
				Dada	Usual	
Mercaptopurina comprimido de 50 mg	375 mg de fármaco obtido a partir de 2.123 mg do comprimido triturado	comprimidos brancos; o fármaco puro é um pó branco	insol. em água sol. em álcool quente	75 mg/m ² /dia	75 mg/m ² /dia	imunossupressor
Lactose	2,377 g	pó branco	1 g/5 mL de água v s sol em álcool	—	—	diluyente

COMPATIBILIDADE–ESTABILIDADE: Em uma forma farmacêutica sólida, a mercaptopurina é relativamente estável; porém, a monografia do *Chemical Stability of Pharmaceuticals* indica que a degradação do fármaco em comprimidos é minimizada pelo armazenamento em recipiente fechado resistente à luz (13).

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia da USP para Comprimidos de Mercaptopurina recomenda o armazenamento em recipientes bem fechados (3). O *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) e a FDA recomendam o manuseio e o descarte do fármaco como um agente antineoplásico. Acondicione em sacos individuais de polietileno com fechamento de zíper e dispense em frasco âmbar, com tampa resistente à abertura por crianças. Conserve à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Usar o prazo de validade recomendado, conforme especificado no Capítulo <795> da USP, para formas farmacêuticas sólidas preparadas com ingredientes ativos obtidos a partir de medicamentos fabricados, quando a preparação é armazenada em um recipiente hermético à temperatura ambiente controlada: um período não superior a 25% do tempo restante da validade do produto ou seis meses, o que ocorrer primeiro (6).

CÁLCULOS

Dose/concentração

A dose de 75 mg/m²/dia foi confirmada para esse paciente e condição.

O paciente pesa 13,6 kg e mede 91,4 cm. Com base nesses dados, a área de superfície corporal (ASC) do nomograma no apêndice B é 0,57 m².

$$\text{Dose diária: } 75 \text{ mg/m}^2/\text{dia} \times 0,57 \text{ m}^2 = 43 \text{ mg/dia}$$

Dados bibliográficos sobre a dose diária indicam que ela deve ser aumentada para o mais próximo múltiplo de 25 mg; nesse caso, a dose diária foi aumentada de 43 para 50 mg/dia.

$$\text{Dose em mg: } \frac{50 \text{ mg}}{2 \text{ doses/dia}} = 25 \text{ mg/dose}$$

Quantidade dos ingredientes

Para 15 doses – uma dose extra para possíveis perdas durante a manipulação

Usando 25 mg/dose

$$25 \text{ mg/dose} \times 15 \text{ doses} = 375 \text{ mg de mercaptopurina}$$

Esse fármaco está disponível em comprimidos de 50 mg, cada um pesando 283 mg. Para 375 mg de mercaptopurina, precisaremos de 7,5 a 8 comprimidos ($225 \text{ mg} \div 50 \text{ mg/comprimido} = 7,5 \text{ comprimidos}$).

Quantidade de pó após trituração dos comprimidos:

$$\frac{50 \text{ mg de mercaptopurina}}{283 \text{ mg de comprimido em pó}} = \frac{375 \text{ mg de mercaptopurina}}{x \text{ mg de comprimido em pó}}; x = 2.123 \text{ mg}$$

Quantidade de pó que deve ser descartado:

$$283 \text{ mg} \times 8 \text{ comprimidos} = 2.264 \text{ mg}$$
$$2.264 \text{ mg} - 2.123 \text{ mg} = 141 \text{ mg para descartar}$$

Para fazer cada pacote de pó dividido de 300 mg:

$$300 \text{ mg/pacote} \times 15 \text{ pacotes} = 4.500 \text{ mg de pó é necessário}$$

A quantidade de lactose necessária é a seguinte:

$$4.500 \text{ mg} - 2.123 \text{ mg} = 2.377 \text{ mg de lactose}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Vista um jaleco limpo e use luvas descartáveis. Evite a inalação de pó. A mercaptopurina está em "NIOSH Alert Sample List of Drugs That Should be Handled as Hazardous" (ver Tabela 13.1, do Capítulo 13 deste livro). Esse fármaco requer um tratamento especial e descarte apropriado, conforme indicado para os fármacos desse tipo. Portanto, use o procedimento que trata esse material como perigo biológico.

EQUIPAMENTOS ESPECIALIZADOS: Todas as pesagens são feitas em uma balança analítica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Tare um saco plástico com fechamento de zíper e em seguida coloque um ou mais comprimidos de mercaptopurina de 50 mg no seu interior e determine a massa média dos comprimidos. Esta deve ser 283 mg. Verifique a massa do comprimido se o fabricante ou o número de lote mudarem, pois os pesos dos comprimidos podem variar. Coloque um total de oito comprimidos dentro do saco, feche-o e, usando um pistilo, triture-os até obter um pó fino. Tenha cuidado para não furar a embalagem. Retire 141 mg do pó triturado e coloque essa porção em outro saco com fechamento de zíper e rotule como PERIGOSO. Pese 2,377 g de lactose e adicione-a ao saco que contém 2.123 mg de pó mercaptopurina. Feche-o de forma segura e misture bem o pó por agitação do saco. Reabra o saco plástico, pese e transfira 300 mg da mistura para um saco plástico pequeno com fecho zíper, previamente tarado. Repita o procedimento para um total de 14 porções de 300 mg. Acondicione os sacos plásticos cheios em um recipiente hermético âmbar com tampa resistente a abertura por crianças. Rotule apropriadamente. Deixe o pó restante no saco que foi utilizado para a mistura, ponha uma etiqueta de aviso de risco biológico e descarte-o em um recipiente apropriado.

DESCRIÇÃO DO PRODUTO ACABADO: Pó fino e branco.

CONTROLE DE QUALIDADE: Cada pacote deve conter 300 mg de pó. Uma verificação é feita da seguinte forma: pese cinco sacos vazios e calcule uma massa média por unidade. Verifique a massa de cada pacote finalizado e subtraia a massa média dos sacos vazios. O pó em cada embalagem deve ser igual a 300 mg \pm 10%.

FÓRMULA PADRÃO PREPARADA POR: David Alpine, Farmacêutico

VERIFICADO POR: Sue Stein, MS, RPh

FÓRMULA-PADRÃO**NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO:** Pó dividido de mercaptopurina 25 mg**QUANTIDADE:** 15 unidades para utilizar 14 (uma extra para compensar a perda na manipulação)**PRAZO DE VALIDADE:** dia/mês/ano**DATA DE PREPARAÇÃO:** dia/mês/ano**NÚMERO CONTROLE****REGISTRO DA FORMULAÇÃO:** DP003**DA PRESCRIÇÃO:** 123047**INGREDIENTES:**

Ingrediente	Quantidade	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Preparado por	Verificado por
Mercaptopurina comprimidos de 50 mg	375 mg de fármaco obtidos a partir de 2.123 mg de pó do comprimido triturado	BJF Generics XY1162	mês/ano	bjf	da
Lactose	2,377 g	JET Labs XY1159	mês/ano	bjf	da

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: aparência: pó branco

Massa (em gramas) de cinco pacotes vazios com fecho zíper: 0,517 + 0,519 + 0,525 + 0,510 + 0,515

Massa média (em gramas) dos pacotes vazios: 0,517 g

Massa (em gramas) de 14 pacotes cheios: 0,816; 0,812; 0,823; 0,818; 0,815; 0,821; 0,812; 0,826; 0,814; 0,823; 0,818; 0,817; 0,822 e 0,819

Massa aproximada do pó por pacote, subtraindo 0,517 g da massa de cada pacote cheio: 0,299; 0,295; 0,306; 0,301; 0,298; 0,304; 0,295; 0,309; 0,297; 0,306; 0,301; 0,300; 0,305 e 0,302

Todos estão dentro da faixa aceitável de $\pm 10\%$ **RÓTULO****CLÍNICA DE MÉDICOS
CONTEMPORÂNEOS****RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706****TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335****R** 123047

Farmacêutico: DA

Data: 00/00/00

John Denali

Dr. Heider

Dar o conteúdo de um pacote com alimentos leves no café da manhã e no jantar

Pó dividido oral de mercaptopurina 25 mg

Produto manipulado

Quantidade: 14 pacotes

Reutilização da prescrição: 0

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: manter fora do alcance das crianças. Pode causar sonolência. Este medicamento foi manipulado em nossa farmácia para você segundo as orientações do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: então, Sra. Denali, a receita de John está pronta. Ele tem alergia a algum medicamento? Está tomando outro medicamento prescrito ou de venda livre? Mantenha-me informado caso ele comece a tomar outros medicamentos, pois podem ocorrer interações medicamentosas com esse fármaco. O que o Dr. Heider disse sobre a mercaptopurina? Os pacotes contêm esse fármaco, que é um agente usado no tratamento da leucemia. Dê a John o conteúdo de um pa-

cote com alimentos macios duas vezes por dia, no café da manhã e no jantar. Há pacotes suficientes para uma semana, e suponho que John irá ver o Dr. Heider nesse momento. Certifique-se de que seu filho beba líquidos em abundância enquanto usa essa medicação. Tenha cuidado ao manusear o medicamento e não se esqueça de lavar as mãos depois de administrar a dose de John. Possíveis efeitos colaterais da mercaptopurina incluem náuseas, perda de apetite, diarreia e sonolência ou fraqueza. Se John apresentar algum deles, a Sra. pode chamar o Dr. Heider ou a mim para sugestões. Esse fármaco suprime o sistema imunológico, assim, ajude seu filho a ter bons hábitos de higiene dental e proteja-o, quando possível, de fontes de infecção. Contate o médico se ele apresentar erupção cutânea, ferimentos, sangramento incomum ou náusea severa. Conserve o medicamento em local seco e fresco, longe da luz solar e fora do alcance de crianças. Rejeite qualquer porção não utilizada após (indicar a data) e se quiser, você pode devolvê-la à nossa farmácia para descarte adequado. Você tem alguma pergunta?

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 1151. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 621.
2. Marshall K, Foster TS, Carlin HS, Williams RL. Development of a compendial taxonomy and glossary for pharmaceutical dosage forms. Pharmacopeial forum. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2003; 29(5).
3. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Monografias Oficiais. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007.
4. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 811. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 339–340.
5. Helin MM, Kontra KM, NaaranlahGti TJ, Wallentius KJ. Content uniformity and stability of nifedipine in extemporaneously compounded oral powders. Am J Health-Syst Pharm 1998; 55: 1299–1301.
6. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 795. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 317.
7. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals, 2º ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 631–636.
8. Trissel LA. Trissel's stability of compounded formulations, 3º ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 317–319.
9. Trissel LA. Trissel's stability of compounded formulations, 3º ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 208–211.
10. Trissel LA. Trissel's stability of compounded formulations, 3º ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 71–73.
11. Anon. Moisture hardens carbamazepine tablets, FDA finds. Am J Hosp Pharm 1990; 47: 958.
12. Lowe MMJ. More information on hardening of carbamazepine tablets. Am J Hosp Pharm 1991; 48: 2130–2131.
13. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals, 2º ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 544–547.

Cápsulas, Pastilhas e Outras Formas Farmacêuticas Sólidas de Uso Oral

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Cápsulas

Pastilhas

Comprimidos moldados

Compatibilidade, estabilidade e prazos de validade

Exemplos de prescrição

I.

DEFINIÇÕES

- A. Cápsulas:** “Cápsulas são formas farmacêuticas sólidas em que o fármaco está encerrado em um invólucro solúvel mole ou duro. Os invólucros em geral são constituídos de gelatina; entretanto, eles também podem ser obtidos a partir do amido ou de outras substâncias” (1).
- B. Pastilhas:** “Pastilhas são preparações sólidas destinadas a se dissolverem ou se desintegrarem lentamente na boca. Elas contêm um ou mais fármacos em uma base flavorizada e edulcorada. Elas podem ser preparadas por moldagem (base de sorbitol ou sacarose e/ou gelatina) ou por compressão de comprimidos à base de açúcar. São geralmente utilizadas no tratamento de irritações locais ou de infecções da boca ou da garganta, mas podem conter substâncias ativas destinadas à absorção sistêmica após deglutição” (1).
- A definição de pastilhas da FDA *CDER Data Standard Manual* é similar, mas adiciona “um pirulito é uma pastilha em um palito” (2).
- C. Pastilhas Moldadas:** a USP 31 afirma que o termo *pastilha moldada* é frequentemente usado para uma subclasse de pastilhas (1). Apesar de algumas referências não fazerem qualquer distinção entre pastilhas, pastilhas moldadas e trociscos, tradicionalmente as pastilhas moldadas eram medicamentos constituídos de uma base de gelatina glicerizada transparente ou de uma base de goma arábica, sacarose e água. Essas preparações são geralmente aromatizadas e coradas para combinar com o sabor (3). Embora a nova proposta de nomenclatura da USP não inclua o tradicional termo *pastilha* (4), o *2006 CDER Data Standards Manual* a inclui na lista de formas farmacêuticas, definindo-a como “uma preparação aromatizada, muitas vezes com um sabor agradável, geralmente destinada a se dissolver na boca” (2). (Ver a introdução do Capítulo 27 para uma discussão sobre a proposta de revisão da nomenclatura da USP).
- D. Trociscos:** apesar de algumas referências não fazerem distinção entre pastilhas e trociscos (2,5), a USP 31 afirma que o termo *trocisco* é usado com frequência para uma subcategoria de *pastilhas*

obtidas por compressão (1,4), e o *CDER Data Standards Manual* define um trocisco como “um sólido discoide, que contém o agente medicamentoso em uma base adequadamente flavorizada” (2).

- E. Comprimidos moldados:** “Os comprimidos moldados são preparados a partir da mistura de substâncias medicinais e um diluente, em geral constituídos de sacarose e lactose em pó em diferentes proporções. Os pós são umedecidos com soluções contendo altas porcentagens de álcool. O pó umedecido é prensado em moldes, removido e seco” (1).

II.

CÁPSULAS

- A. Usos:** como afirmado no início do Capítulo 25, pós para uso interno são frequentemente formulados em cápsulas. As cápsulas duras permitem a obtenção de uma forma de dosagem individualizada, que pode ser preparada na farmácia de maneira fácil e conveniente. Uma vez que a quantidade de fármaco contida nelas é exata, esse sistema é especialmente ideal para fármacos potentes.

B. Cápsulas duras

1. As cápsulas duras estão disponíveis em tamanhos que variam do maior, 000, ao menor tamanho, 5. Cápsulas maiores também estão disponíveis para uso veterinário em animais de grande porte.



Tamanho das cápsulas.

- a. O tamanho 00 (duplo zero) é, em geral, o maior tamanho de cápsula usado para seres humanos. Para alguns pacientes, mesmo esse tamanho é de difícil deglutição.
 - b. As cápsulas 000 (triplo zero) algumas vezes são usadas para encapsular fármacos de uso retal ou vaginal. Elas são, então, administradas como um supositório, devendo ser umedecidas com gel lubrificante ou água antes da inserção.
2. As capacidades aproximadas, por tamanho de cápsula, para alguns fármacos e excipientes são fornecidas na Tabela 26.1. Note que a capacidade para um determinado tamanho de cápsula depende muito da densidade do pó. As capacidades aproximadas em mililitros são fornecidas na Tabela 26.2.
 3. As cápsulas duras vazias podem ser adquiridas com fornecedores de matérias-primas para manipulação. Elas estão disponíveis como cápsulas de gelatina incolor e transparentes ou em diferentes cores. Algumas delas são opacas devido à adição de óxido de titânio, sendo empregadas especialmente quando é necessário ou desejável esconder o conteúdo, como quando na dispensação de pós de aparência desagradável ou para a realização de estudos cegos.
 4. Além da gelatina, os invólucros das cápsulas podem conter agentes dispersantes, de endurecimento, como a sacarose, ou conservantes. Certa porcentagem de água, geralmente 10 a 15%, deve estar presente nas cápsulas duras. (1). A ausência de umidade nesses invólucros torna-os duros e quebradiços, difíceis de manipular e pode, ainda, afetar a dissolução e biodisponibilidade. Por essa razão, é aconselhável armazená-los em recipientes que proporcionem uma umidade relativa constante e adequada. Os invólucros de cápsulas fornecidos pela indústria em caixas de papelão devem ser transferidos para um frasco de vidro âmbar ou outro recipiente hermético.
 5. Os invólucros de gelatina dura consistem em duas partes desmontáveis, o corpo e a tampa. Na manipulação, as duas partes são separadas, o corpo é preenchido com pó e, então, a tampa é recolocada.

Tabela 26.1 Capacidades aproximadas dos invólucros de gelatina para alguns fármacos e adjuvantes

Substância	Tamanho da cápsula							
	5	4	3	2	1	0	00	000
	Capacidade (em gramas)							
Paracetamol	0,13	0,18	0,24	0,31	0,42	0,54	0,75	1,10
Hidróxido de alumínio	0,18	0,27	0,36	0,47	0,64	0,82	1,14	1,71
Ácido ascórbico	0,13	0,22	0,31	0,40	0,53	0,70	0,98	1,42
Ácido acetilsalicílico	0,10	0,15	0,20	0,25	0,33	0,55	0,65	1,10
Subnitrato de bismuto	0,12	0,25	0,40	0,55	0,65	0,80	1,20	1,75
Carbonato de cálcio	0,12	0,20	0,28	0,35	0,46	0,60	0,79	1,14
Lactato de cálcio	0,11	0,16	0,21	0,26	0,33	0,46	0,57	0,80
Amido de milho	0,13	0,20	0,27	0,34	0,44	0,58	0,80	1,15
Lactose	0,14	0,21	0,28	0,35	0,46	0,60	0,85	1,25
Sulfato de quinina	0,07	0,10	0,12	0,20	0,23	0,33	0,40	0,65
Bicarbonato de sódio	0,13	0,26	0,32	0,39	0,52	0,70	0,97	1,43

Fonte: Adaptada de Narducci WA, Newton DW. Extemporaneous formulations. In: King RE, ed. Dispensing of medications, 9ª ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 268, e dos dados em Shaw MA. Capsules. In: King RE, ed. Dispensing of medications, 9ª ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 48.



Partes de uma cápsula.

6. Selecionando o tamanho da cápsula para a encapsulação de pós:
 - a. Calcule a massa do pó a ser adicionado em cada cápsula. Isso inclui a massa de todos os ingredientes ativos mais a massa dos diluentes necessários por cápsula.
 - b. O uso de um diluente pode ser necessário nas seguintes situações:
 - (1) Se a quantidade de pó para cada cápsula for menor do que a quantidade mínima pesável (QMP) na balança a ser usada, um diluente inerte sólido deve ser adicionado aos ingredientes ativos para fornecer a massa desejável por cápsula.
 - (2) Visto que os menores tamanhos de cápsulas (4 e 5) são difíceis de manusear, quando a quantidade de pó for maior do que a QMP, porém, ainda suficientemente pequena para caber na cápsula 4 ou 5, um diluente pode ser acrescentado para que um tamanho maior possa ser utilizado. Isso é demonstrado como procedimento alternativo usado no Exemplo de Prescrição 26.1 e no Material complementar *on-line*.

Tabela 26.2 Capacidade volumétrica aproximada por tamanho de cápsula

Tamanho	Mililitros
000	1,36
00	0,95
0	0,67
1	0,48
2	0,37
3	0,27
4	0,20
5	0,13

- (3) Em algumas ocasiões, a quantidade de pó por dose não preenche completamente nenhum dos invólucros das cápsula (ou seja, há muito pó para caber em um tamanho, mas sobra espaço vazio no próximo tamanho maior). Caso isso ocorra, um diluente inerte sólido pode ser adicionado para ajustar o volume do pó ao invólucro de maior tamanho. Isso é ilustrado no Exemplo de Prescrição 36.3 do Capítulo 36.
 - (4) Quando as cápsulas são preenchidas manualmente, um diluente com boas características de empacotamento pode ser adicionado a um pó cristalino ou granular para facilitar o seu preenchimento. A lactose (a variedade não nebulizada ou não *spray-dried*) e o amido de milho são dois diluentes que funcionam bem para essa finalidade.
 - (5) Ao usar uma máquina de enchimento de cápsula, um diluente inerte pode ser necessário para melhorar o fluxo do pó, para que cápsulas de peso uniforme sejam obtidas. Além disso, essa máquina pode não ter acessórios para todos os tamanhos de cápsula, sendo necessário adicionar um diluente para adaptar a preparação aos tamanhos disponíveis.
 - c. Consulte uma tabela de capacidade de cápsulas como a Tabela 26.1.
 - (1) Se você tiver um único ingrediente na cápsula e este for uma substância descrita na tabela, selecione o tamanho da cápsula diretamente nela.
 - (2) Como a maioria das formulações é mistura, a seleção de um tamanho de cápsula geralmente requer um critério e, por vezes, tentativa e erro. Procure escolher um material que esteja presente na tabela e que tenha uma densidade semelhante à da substância presente em maior quantidade na sua formulação. Se você desconhece tal informação, opte por um tamanho que melhor se adapte à massa em pó para o maior número de fármacos e excipientes.
 - (3) Ao selecionar um tamanho, você deve optar pelo menor tamanho que irá fornecer uma cápsula completamente cheia. Por essa razão, se a massa do ingrediente se encontra entre duas massas na tabela, tente usar primeiro a menor cápsula.
 - d. A seleção de um tamanho de cápsula envolve um certo cuidado. Para melhor biodisponibilidade, a obtenção de cápsulas em que o pó não se encontra compactado é preferível, uma vez que ele se dispersa com mais facilidade após a dissolução do invólucro. No entanto, o preenchimento manual das cápsulas é facilitado quando o pó é **ligeiramente** compactado, pois ao encher um dado número de cápsulas com uma determinada massa de pó, os dedos serão capazes de sentir a pressão do material compactado, correspondente à massa desejada de pó. Isso torna mais fácil o alcance da massa desejada com um número mínimo verificações na balança. Você não terá essa sensação de pressão se o pó estiver frouxamente acondicionado no interior do invólucro.
 - e. Se a quantidade de pó exigir um tamanho de cápsula muito grande, que dificulte a deglutição pelo paciente, divida o pó pela metade e coloque-o em duas cápsulas. O número de cápsulas dispensadas deve ser o dobro do prescrito, e orientações devem ser dadas para que o paciente dobre o número de unidades a serem tomadas. O prescritor deve ser avisado sobre qualquer mudança realizada na prescrição.
 - f. O tamanho e a cor das cápsulas utilizadas na manipulação devem ser escritos na prescrição e no registro da manipulação; isso assegurará que novas manipulações sejam realizadas usando os mesmos tipo e tamanho de cápsula. Quando essa informação é dada na frente da prescrição, o número da cápsula é geralmente escrito dentro de um triângulo, Δ , e a cor da cápsula é anotada abaixo do triângulo. Isso é demonstrado no Exemplo de Prescrição 26.1 no Material complementar *on-line*.
7. Procedimentos para o preenchimento manual de cápsulas com ingredientes secos.
- a. Prepare o pó usando as técnicas e os procedimentos para redução do tamanho das partículas e para mistura descritos na Seção V do Capítulo 25. Faça uma quantidade de pó suficiente para a preparação de uma cápsula adicional, pois ocorrem perdas na etapa de mistura e no processo de enchimento. Se a prescrição contiver uma substância controlada, a perda deve ser mínima e registrada na prescrição ou no registro de manipulação.
 - b. Coloque a mistura do pó para todas as cápsulas em um papel ou uma pedra de pomada. Com auxílio de uma espátula, arrume a mistura de modo que forme uma camada compacta com espessura uniforme. Algumas vezes isso é referido como “blocos de pó”. A altura dessa camada deve ser um pouco menor que o comprimento do corpo do invólucro, pois isso permitirá uma maior eficiência ao colocar o pó no seu interior. Se a camada de pó for plana e estiver distribuída de modo uniforme, é possível, após o enchimento de algumas cápsulas, ter uma ideia do número de punções necessárias para produzir a massa desejada de pó por cápsula.
 - c. Já foi admitido manipular cápsulas com as mãos limpas, mas hoje em dia o procedimento-padrão é a utilização de luvas descartáveis. Além de ser mais higiênico, isso protege o manipulador do contato com fármacos ou substâncias químicas que são encapsulados. Ade-



mais, tal precaução elimina o problema de impressões digitais nos invólucros; qualquer umidade presente nas mãos também causaria a dissolução parcial da gelatina e a produção de manchas na superfície do invólucro.

- d. Separe a tampa do corpo dos invólucros e pressione repetidamente a extremidade aberta do corpo para baixo na camada de pó. Esse processo é denominado *puncionamento*. Ele é ilustrado no conjunto de fotos coloridas, Figura 2 e é demonstrado no Exemplo de Prescrição 26.1 no Material complementar *on-line*.
 - e. Recoloque a tampa sobre o corpo com cuidado e verifique a massa da cápsula. O procedimento de pesagem usando uma balança de torção de dois pratos é fornecido na Figura 26.1 e usando uma balança eletrônica, na Figura 26.2. Adicione ou remova o pó da cápsula até alcançar a massa desejada. Existe uma tolerância de $\pm 5\%$ na massa final da cápsula, que pode ser obtida sem muita dificuldade.
8. Uso de máquinas encapsuladoras
- a. Os farmacêuticos que preparam cápsulas rotineiramente ou em grandes quantidades podem investir em encapsuladores manuais ou automáticos. Encapsuladores manuais estão disponíveis a partir de fornecedores de equipamentos para farmácias em preços que variam de US\$ 20 a mais de US\$ 3.000. Encapsuladores automáticos estão disponíveis na faixa de preço de US\$ 5.000 a 10.000 e permitem preencher 300 cápsulas por lote. Esses equipamentos funcionam segundo o princípio da calibração do invólucro da cápsula com um dado volume de pó, e não com a massa, e seu uso requer a adoção de procedimentos de controle de qualidade adequados para garantir a precisão e a exatidão da dose por cápsula.
 - b. Ao usar um encapsulador automático, o pó deve ser formulado de modo que suas propriedades de fluxo sejam apropriadas para produzir cápsulas com peso uniforme. Visto que um diluente geralmente é empregado na preparação de cápsulas, ele deve ser cuidadosamente selecionado, levando em consideração as suas propriedades de fluxo.
- (1) A lactose é um diluente inerte comum. Geralmente está disponível na forma monoidratada, e alguns fornecedores o têm em duas formas, regular e nebulizada (*spray-dried*). A lactose monoidratada regular apresenta boas características de empacotamento, mas não apresenta boas propriedades de fluxo. A lactose monoidratada nebulizada foi modificada por meio de um processo que visa à obtenção de um pó com características de fluxo melhoradas. A lactose anidra também se encontra disponível e tem boas propriedades de

1. Coloque a balança sobre uma superfície plana e lisa. Assegure-se de que a balança esteja nivelada ou o mostrador marcando zero. Solte a trava dos pratos da balança e verifique se ela está operando de modo adequado, isto é, se os pratos e o fiel estão movendo-se livremente.
2. Usando os pés de nivelamento situados na frente da balança, traga os pratos até o equilíbrio.
3. Coloque um papel de pesagem em cada prato da balança e restabeleça o equilíbrio usando os pés de nivelamento. **Após essa etapa, não toque nos pés durante a operação de pesagem.**
4. No prato direito da balança, coloque uma cápsula vazia, de tamanho apropriado, mais os pesos para compensar a massa de pó de uma cápsula. Exemplo: se a cápsula contiver 300 mg de fármaco, coloque um invólucro vazio e os pesos correspondentes a 300 mg no prato do lado direito da balança ou digite 0,3 g no mostrador graduado.
5. Para cada cápsula, puncione o pó no interior do invólucro e pese-o no lado esquerdo da balança até obter a massa desejada. Essa massa será compensada pela massa adicionada ou digitada, mais a cápsula vazia colocada no prato direito da balança. Adicione ou remova o pó do invólucro até que o fiel da balança fique no centro ou mova-se em uma distância igual para a direita e para a esquerda a partir do centro.

Figura 26.1 Procedimento de pesagem de cápsulas em uma balança de torção de dois pratos.



Encapsulador.

fluxo. A lactose anidra e a monoidratada nebulizada são bons diluentes para a preparação de cápsulas usando encapsuladores automáticos. Verifique cuidadosamente o tipo de lactose a ser adquirida ao utilizá-la como diluente na preparação de cápsulas.

- (2) A celulose microcristalina tem sido usada com êxito como diluente na preparação de cápsulas usando encapsuladores automáticos. É um pó de fluxo livre, classificado pelo NF como desintegrante para comprimidos e diluentes para cápsulas e comprimidos.
 - (3) Algumas matérias-primas granulares, como a carboximetilcelulose sódica (CMC), apresentam boas propriedades de fluxo, mas, dependendo dos outros ingredientes da formulação, elas podem mudar as características de dissolução e absorção do fármaco. A menos que seja desejável, o uso de gomas naturais e sintéticas como diluentes deve ser evitado, pois esses excipientes conduzem à formação de uma barreira viscosa ao redor das partículas do fármaco após exposição ao fluido aquoso no estômago, o que pode impedir que o fármaco seja liberado da forma farmacêutica. Algumas formulações de cápsulas de liberação prolongada utilizam gomas sintéticas para modificar a liberação do fármaco, mas essas preparações devem ser sempre testadas antes de serem usadas.
 - (4) Se o fluxo é um problema, uma recomendação é adicionar uma quantidade pequena (menos de 1% da massa de pó total) de magnésio, um excipiente em pó utilizado como lubrificante em comprimidos fabricados (6).
- c. Tal como acontece com cápsulas preparadas individualmente por puncionamento, as cápsulas preparadas em um encapsulador automático devem ser sempre verificadas quanto à

1. Coloque a balança sobre uma superfície lisa e plana. Pressione o botão de tara e observe-a marcar 000,0.
2. Coloque um papel de pesagem e uma cápsula vazia de tamanho apropriado no prato da balança. Tare novamente. O mostrador digital deverá marcar 000,0. **Após essa etapa, não toque no botão de tara durante a operação de pesagem.**
3. Remova a cápsula vazia do prato. O mostrador digital lerá um valor negativo, que representa a massa da cápsula vazia.
4. Para cada cápsula, insira o pó no interior do invólucro e coloque a cápsula no prato da balança. Adicione ou remova o pó da cápsula até que apareça a massa desejada no mostrador digital. A massa do invólucro será compensada pelo valor negativo obtido após a balança estar tarada.

Exemplo: se a cápsula deve conter 300 mg de fármaco, o mostrador digital deve marcar 0,300 g quando a cápsula cheia estiver sobre o prato da balança.

Figura 26.2 Procedimento de pesagem de cápsulas com uma balança eletrônica.

exatidão e à uniformidade. Uma modificação do teste de variação de massa indicado no Capítulo <905> da USP 23 (7) é útil na avaliação de cápsulas preparadas dessa forma.

(1) Selecione 30 cápsulas e pese 10 delas individualmente.

(2) Calcule a média, o desvio-padrão e o desvio-padrão relativo para essa amostra usando a seguinte equação:

$$s = \left[\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{1/2} \quad DPR^* = \frac{100s}{\bar{X}}$$

em que:

s = desvio-padrão da amostra;

DPR = desvio-padrão relativo (o desvio-padrão da amostra expresso como porcentagem da média);

\bar{X} = média dos valores obtidos das unidades testadas expressa como porcentagem da quantidade rotulada de fármaco;

n = número de unidades testadas;

x_i = valores individuais das unidades testadas, expressos como porcentagem da quantidade rotulada do fármaco.

(3) As cápsulas estão de acordo com o teste se todas as 10 unidades estiverem dentro da faixa de 85 a 115% da quantidade rotulada por cápsula e se o DPR for menor ou igual a 6%.

(4) Se essa amostra de 10 cápsulas não atender essas normas, verifique as 20 cápsulas adicionais selecionadas; as especificações são cumpridas se nenhuma das 30 cápsulas estiver fora da faixa de 75 a 125% e não mais do que 3 das 30 estiverem fora da faixa de 85 a 115% da quantidade declarada do rótulo e o DPR das 30 cápsulas não exceder 7,8% (7).

(5) Um registro de controle de qualidade com os dados das amostras que utiliza esse teste de variação de massa é fornecido na Figura 26.3.

d. O ensaio de variação de massa modificado, descrito anteriormente, verifica apenas a uniformidade de preenchimento das cápsulas. Pressupõe-se que o pó manipulado contém a quantidade correta de fármaco e que os componentes da cápsula estão distribuídos de maneira uniforme na massa do pó. Para verificar se as cápsulas individuais contêm a quantidade rotulada de fármaco, as farmácias que manipulam lotes de uma dada formulação rotineiramente devem enviar periodicamente amostras desses lotes para um laboratório de ensaios analíticos. Se as cápsulas encontram-se fora dos limites especificados no ensaio de uniformidade de conteúdo da USP, ações corretivas devem ser tomadas para que elas apresentem-se dentro dos limites aceitáveis.

e. Um procedimento adicional para verificação da manipulação consiste em pesar as embalagens das matérias-primas usadas na formulação antes e após o processo de manipulação. A diferença na massa de cada recipiente deve coincidir com o valor calculado para esse ingrediente no lote.

f. Farmacêuticos que manipulam lotes de cápsulas rotineiramente devem desenvolver fórmulas escritas e registros de lotes e escrever os procedimentos operacionais padrões (POPs). Exemplos de POPs para a preparação de cápsulas foram publicados no *International Journal of Pharmaceutical Compounding*.

9. Uso de comprimidos e cápsulas industrializados na manipulação de cápsulas duras

a. Comprimidos ou cápsulas industrializados podem ser utilizados como materiais de partida para a manipulação de cápsulas. Reveja a discussão sobre o uso de formas farmacêuticas fabricadas como ingredientes de manipulação na Seção II.c. do Capítulo 13.

b. Dependendo da situação, uma das seguintes técnicas pode ser usada:

(1) Os comprimidos podem ser triturados ou o conteúdo da cápsula esvaziado e o pó resultante utilizado como qualquer outro pó.

(2) Um comprimido inteiro ou uma cápsula podem ser incorporados ao pó que foi colocado no interior de um invólucro. Se a quantidade requerida de fármaco por cápsula corresponder à quantidade exata contida no comprimido ou na cápsula industrializados, é mais fácil encapsular a quantidade desejada dos outros ingredientes e, em seguida, inserir o comprimido ou a cápsula no invólucro contendo a mistura dos pós. Essa técnica é particularmente útil quando se deseja proteger algum dos ingredientes dos outros, na existência de incompatibilidade. Esse método também pode ser usado na encapsulação de comprimidos ou cápsulas para ensaios cegos. Nesse caso, o invólucro da cápsula é

* N. de T. Do inglês, RSD (*relative standard deviation*).

1. Data: dia/mês/ano
2. Preparação/quantidade: estradiol 10 mg cápsulas # 100
3. Número do lote ou prescrição: XXXX#####
4. Equipamento: Encapsulador Handy Dandy, Modelo A689X
5. Tamanho da cápsula: 0
6. Diluente (fabricante/lote #/ prazo de validade):
Lactose anidra, JET Labs, #KYB4856 – mm/aa
7. Formulação:
 Massa de pó por cápsula, obtida após calibração, usando lactose anidra: 367 mg
 As cápsulas foram preparadas segundo a seguinte fórmula:

Massa do pó para 100 cápsulas:	36.700 mg
Massa dos ingredientes ativos para 100 cápsulas:	<u>1.000 mg</u>
Massa de diluente para 100 cápsulas:	35.700 mg
8. Prepare o pó e preencha 100 cápsulas.
9. Selecione aleatoriamente 10 cápsulas cheias. Pese cada uma individualmente e registre as massas na coluna (2) sobre a tabela anexa.
10. Selecione 10 invólucros vazios do lote utilizado para fazer as cápsulas. Determine a massa total dos 10 invólucros em uma balança eletrônica e calcule a massa média por cápsula. Pese individualmente cinco cápsulas para verificar se todas elas estão dentro da faixa de $\pm 5\%$ da massa média das 10 cápsulas. Anote a massa média dos invólucros das cápsulas na coluna (3) da tabela anexa.
11. Subtraia a massa média do invólucro da massa de cada cápsula cheia para determinar a massa de pó de cada cápsula e registre-a na coluna (4).
12. Usando as quantidades da formulação citadas, e a massa real do pó em cada cápsula, calcule a quantidade de fármaco em cada cápsula e registre na coluna (5). Por exemplo, para a cápsula #1:

$$\frac{10 \text{ mg de estradiol}}{367 \text{ mg de pó da cápsula}} = \frac{x \text{ mg de estradiol}}{343 \text{ mg de pó da cápsula}}; x = 9,3 \text{ mg de estradiol}$$
13. Para cada cápsula, expresse a quantidade de fármaco como a porcentagem daquela declarada no rótulo e registre na coluna (6).

$$\frac{9,3 \text{ mg de estradiol atual}}{10 \text{ mg de estradiol CR}} \times 100 \% = 93\% \text{ de LC}$$
14. Calcule o valor médio das unidades expressas como uma porcentagem da declarada no rótulo e registre como \bar{X} na linha direita, na última coluna da tabela.
15. Calcule o intervalo de 85 a 115% da quantidade declarada no rótulo para essa preparação.

$$85\% \times 10 \text{ mg} = 8,5 \text{ mg}$$

$$115\% \times 10 \text{ mg} = 11,5 \text{ mg}$$

Figura 26.3 Dados de controle de qualidade para cápsulas duras. (Continua)

16. Calcule o intervalo de 75 a 125% da dose rotulada para essa preparação.

$$75\% \times 10 \text{ mg} = 7,5 \text{ mg}$$

$$125\% \times 10 \text{ mg} = 12,5 \text{ mg}$$

17. Calcule o desvio-padrão (s) e o desvio-padrão relativo (DPR) para essa amostra. (Nota: os cálculos podem ser realizados com uma calculadora, um computador com *software* de estatística ou usando as equações apresentadas neste capítulo.)

$$s = \left[\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{1/2} = 2,18 \quad \text{DPR} = \frac{100s}{\bar{X}} = 2,35\%$$

18. Determine se o lote atende as especificações desse ensaio de uniformidade de massa modificado:

- Se qualquer unidade estiver fora do intervalo de 75 a 125%, o lote está reprovado. Nenhuma das unidades está fora do intervalo de 7,5 a 12,5 mg.
- O lote passa no teste se a quantidade de fármaco, em não menos que 9 das 10 unidades, estiver dentro do intervalo de 85 a 115%, e nenhuma unidade estiver fora do intervalo de 75 a 125%, e o DPR das 10 unidades for igual ou inferior a 6%.

O lote passa no teste, pois nenhuma cápsula está fora do intervalo de 8,5 a 11,5 mg (o intervalo para essa amostra é de 8,9 a 9,7 mg) e o DPR da amostra é inferior a 6% (foi encontrado 2,35%).

- Se 2 ou 3 unidades estiverem fora do intervalo de 85 a 115%, mas nenhuma delas estiver fora do intervalo de 75 a 125%, e/ou se o DPR for superior a 6%, 20 unidades adicionais podem ser testadas. As exigências são cumpridas se não mais de três unidades das 30 estiverem fora do intervalo 85 a 115% e nenhuma estiver fora do intervalo 75 a 125%, e o DPR das 30 unidades não for superior a 7,8%.

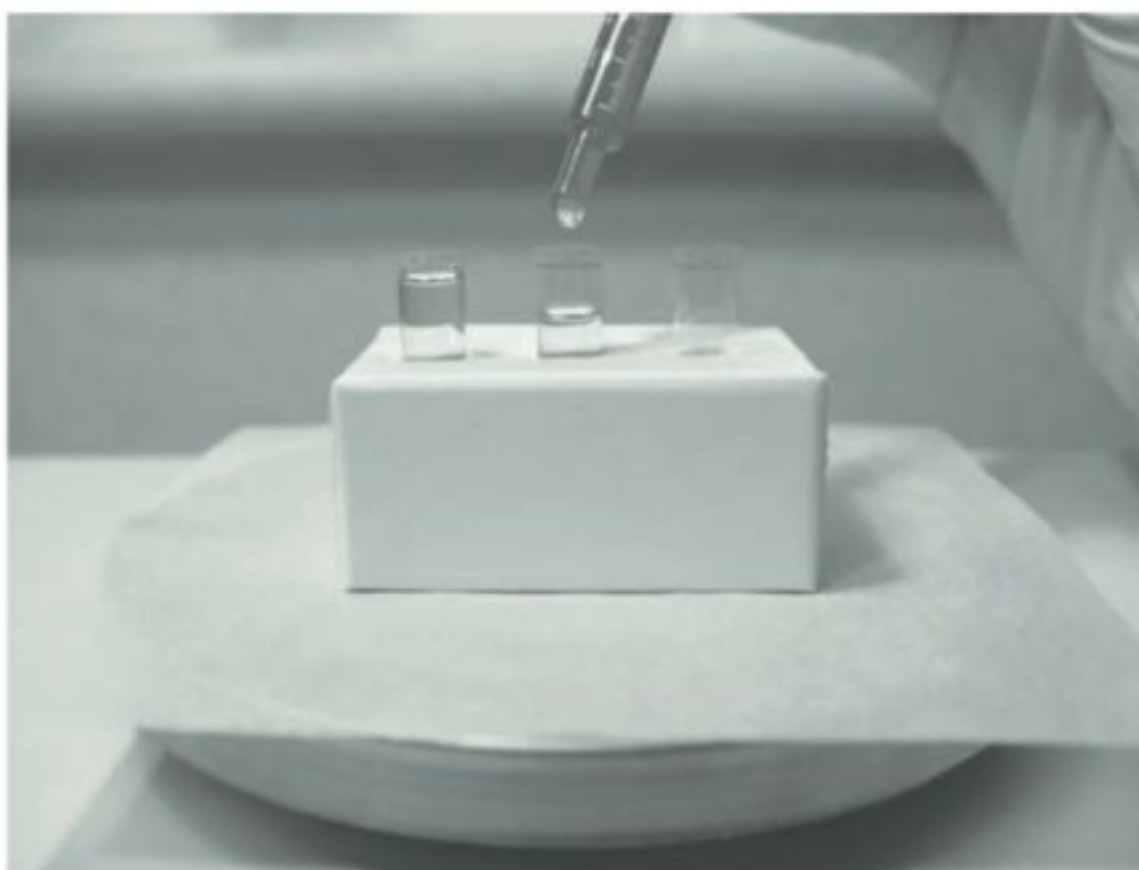
(1) Número da cápsula	(2) Massa da cápsula (mg)	(3) Massa média do invólucro (mg)	(4) Massa do conteúdo da cápsula (mg)	(5) Massa de fármaco (mg)	(6) Fármaco expresso como a porcentagem daquela declarada do rótulo (x_i)
1	435	92	343	9,3	93
2	419	92	327	8,9	89
3	447	92	355	9,7	97
4	436	92	344	9,4	94
5	431	92	339	9,2	92
6	432	92	340	9,3	93
7	425	92	333	9,1	91
8	439	92	347	9,5	95
9	435	92	343	9,3	93
10	429	92	337	9,2	92
Valor médio de unidades expresso como porcentagem da quantidade declarada no rótulo:					$\bar{X} = 92,9$

Figura 26.3 Dados de controle de qualidade para cápsulas duras. (Continuação)

parcialmente preenchido com lactose ou outro diluente inerte, e o comprimido ou a cápsula contendo o fármaco é disfarçado pela sua inserção no invólucro contendo o diluente. Se essa técnica for usada para encapsular um comprimido, ele pode ser partido em duas partes, para que uma pequena cápsula possa ser usada. Isso é especialmente importante na preparação de cápsulas destinadas a pacientes idosos e crianças, que podem apresentar maior dificuldade de degluti-las. Essa técnica é ilustrada na Figura 3 e é utilizada no Exemplo de Prescrição 26.2.

10. Procedimento para a manipulação de cápsulas com ingredientes líquidos.

- a. Fármacos líquidos, soluções ou dispersões de fármacos podem ser envoltos por uma cápsula se o material desta não for solúvel no líquido.
- b. Deve ser tomado cuidado para assegurar que o líquido não vaze durante o armazenamento ou o uso.
 - (1) Vazamentos podem ser minimizados pela vedação da tampa da cápsula ao corpo, pelo umedecimento prévio da borda interna da tampa antes do fechamento da cápsula. Isso pode ser realizado com auxílio de um cotonete, previamente mergulhado em água ou em uma solução hidroalcoólica.
 - (2) Várias marcas de invólucros de cápsulas possuem ranhuras que permitem que a tampa se encaixe perfeitamente no corpo da cápsula. Se possível, use invólucros de cápsulas desse tipo para evitar o vazamento de líquidos.
 - (3) Um terceiro método consiste em misturar o fármaco líquido com um material fundido no qual ele é miscível, que seja sólido em temperatura ambiente, mas que funda à temperatura corporal ou se dissolva no fluido aquoso do estômago. A solução do fármaco desse material fundido é adicionada na forma líquida no invólucro. Como o material se solidifica à temperatura ambiente, ele se solidificará e não vazará do interior do invólucro durante o armazenamento ou o uso. Exemplos de tais veículos são as bases graxas e misturas de polietilenoglicóis.
- c. A cápsula pode ser preenchida com líquidos volumetricamente, utilizando seringa, conta-gotas ou pipeta graduada.
- d. Os líquidos podem ser igualmente encapsulados por meio de pesagem.



Preenchimento de cápsulas com ingredientes líquidos.

- (1) Coloque o corpo do invólucro das cápsulas em um suporte. (O suporte pode ser tão simples como a tampa de uma caixa com furos que sejam do tamanho do corpo da cápsula).
- (2) Ponha o suporte contendo o corpo da cápsula em uma balança eletrônica e tare a balança.
- (3) Utilizando seringa, conta-gotas ou pipeta, adicione o líquido no corpo da cápsula até atingir a massa predeterminada. Esse procedimento é ilustrado no Exemplo de Prescrição 26.4.

C. Cápsulas moles

1. O principal material dos invólucros desse tipo de cápsula é a gelatina, mas como o nome indica, o invólucro é constituído de um material flexível e mais macio do que aquele utilizado nas cápsulas de gelatina dura. Isso se deve à presença de glicerina e/ou sorbitol, que agem como plastificantes. Os invólucros de gelatina mole também são mais espessos do que aqueles de gelatina dura (1).

2. Essas cápsulas geralmente são preenchidas com líquidos; a forma física da substância ativa é líquida ou uma substância ativa sólida é dissolvida ou suspensa em um veículo líquido.
3. O veículo líquido usado em cápsulas de gelatina mole deve ser aprovado para uso oral. Em geral, utiliza-se um óleo vegetal ou líquido não aquoso e miscível em água, como o polietilenoglicol 400 ou outros polietilenoglicóis líquidos (1).
4. A tecnologia e os equipamentos requeridos para a preparação das cápsulas moles geralmente não estão disponíveis em farmácias, então, essa forma farmacêutica não é habitualmente manipulada extemporaneamente.
5. Cápsulas de gelatina mole industrializadas são algumas vezes usadas como fontes de matérias-primas para manipulação.
 - a. O conteúdo da cápsula pode ser extraído usando uma seringa e uma agulha de calibre 16 a 20 ou fazendo uma fenda e comprimindo o invólucro da cápsula para que o conteúdo seja transferido para um recipiente ou dispositivo de medição. (Ver a figura “Extraíndo o surfactante docusato de sódio de uma cápsula de gelatina mole”, no Capítulo 28).
 - b. Se o conteúdo da cápsula for oleoso, um óleo compatível pode ser adicionado e a solução oleosa resultante pode ser usada diretamente, ou uma emulsão pode ser obtida com a adição de água e um agente emulsificante.
 - c. Se o conteúdo da cápsula for constituído de uma base miscível em água, como um polietilenoglicol líquido, ele pode ser adicionado diretamente a um veículo aquoso ou miscível em água.

III.

PASTILHAS

A. Usos

1. Pastilhas têm sido utilizadas para exercer efeito local – para administrar anestésicos tópicos e agentes demulcentes que visam a acalmar a irritação da garganta acompanhada de tosse e dor, e liberar agentes antibacterianos destinados a promover a cura da inflamação ou da irritação dos tecidos da garganta e da boca.
2. Mais recentemente, as pastilhas têm sido usadas como meio de liberar fármacos sistemicamente. À medida que a pastilha se dissolve na boca, o fármaco é liberado para que ocorra absorção bucal ou sublingual, e a fração de fármaco que for ingerida pode ainda ser absorvida no trato gastrointestinal.
3. As pastilhas são especialmente úteis para os pacientes que têm dificuldade em engolir formas farmacêuticas sólidas. Isso inclui alguns pacientes pediátricos e geriátricos e pacientes com obstrução gastrointestinal.
4. Como a pastilha se dissolve lentamente na boca, essa forma farmacêutica também é útil para fármacos que fornecem o máximo de benefício quando em contato prolongado com tecidos locais. Exemplos incluem agentes antifúngicos utilizados no tratamento da candidíase (sapinho) e fluoreto de sódio usado na prevenção da cárie dentária.
5. Para aumentar a adesão do paciente, especialmente crianças, as pastilhas são formuladas de modo a apresentar um sabor agradável. Por terem aparência e sabor de balas, as pastilhas constituem um perigo em potencial para as crianças; pessoas que moram com crianças devem ser advertidas para manterem tais preparações fora do alcance delas.

B. Tipos de pastilhas

1. Pastilhas duras

- a. As pastilhas duras são constituídas de misturas de sacarose e outros açúcares e/ou hidratos de carbono em um estado amorfo. Apesar de serem preparadas a partir de xaropes aquosos, a água, que está inicialmente presente, é evaporada à medida que o xarope ferve durante o processamento, de modo que o teor de umidade no produto acabado é de 0,5 a 1,5% (5).
- b. Visto que a preparação de pastilhas duras é semelhante à produção de balas, dicas úteis podem ser encontradas em livros de culinária abrangentes ou em referências específicas sobre a preparação de balas. Flavorizantes, corantes e moldes especiais podem ser adquiridos a partir de alguns fornecedores de suprimentos de manipulação e de empresas especializadas na venda de produtos para a preparação de doces e confeitados. Pirulitos doces e duros se tornaram uma forma farmacêutica manipulada popular nos últimos anos; moldes especiais, palitos e embalagens de pirulitos são disponibilizados por vários fornecedores.
- c. O êxito da preparação de uma pastilha dura depende da manipulação cuidadosa do xarope e do controle da temperatura. Isso ocorre porque a obtenção da forma amorfa/cristalina do açúcar na preparação final depende das condições de preparação e da temperatura. Se uma fórmula-padrão afirma que o xarope não deve ser agitado até que uma determinada temperatura seja atingida ou se ela descreve que a temperatura do xarope deve alcançar 154°C, é aconselhável seguir essas instruções com precisão.



Exemplo de moldes para pastilhas.



Pirulito doce e duro moldado.

- d. A dureza final do produto depende em parte do seu teor de água. Para obter pastilhas duras e não pegajosas, a temperatura do material fundido deve alcançar 149 a 154°C. Essa é a chamada fase quebradiça dura. Essa temperatura é baseada em condições de pressão no nível do mar e na umidade relativa média. Em altitudes mais elevadas, essas temperaturas são mais baixas; em dias úmidos, o xarope deve ser aquecido 1°C acima do usual.
 - e. Por causa das altas temperaturas necessárias para produzir pastilhas duras, fármacos ou excipientes que são instáveis a temperaturas elevadas não devem ser incorporados nessa forma farmacêutica.
 - f. Formulações de duas bases de pastilhas duras são apresentadas na Tabela 26.3.
- 2. Pastilhas moles**
- A pastilha mole pode ser preparada com uma base graxa flavorizada (como o chocolate), uma base de polietilenoglicol (PEG) ou uma base de goma arábica e açúcar.
- a. Pastilhas moles de bases graxas
 - (1) A base de chocolate mostrada na Tabela 26.3 contém chocolate fundido imerso em um óleo vegetal. Essas pastilhas são fáceis de preparar e têm um gosto agradável.
 - (a) O óleo abaixa o ponto de solidificação da base, facilitando a incorporação de substâncias ativas de forma homogênea e o preenchimento dos moldes com doses exatas.
 - (b) Após fusão e mistura, a base pode ser vertida diretamente ou retirada com uma seringa e colocada no interior das cavidades do molde previamente tarado, tudo ainda sem solidificar. Copos plásticos de medicamentos funcionam bem como moldes para preparações extemporâneas.
 - (c) As pastilhas acabadas devem ser colocadas em um congelador para endurecer, facilitando a sua remoção do molde. As pastilhas removidas devem ser acondicionadas em sacos de polietileno individuais e armazenadas no congelador. Devido à presença de óleo, elas são muito moles para serem armazenadas à temperatura ambiente. O Exemplo de Prescrição 26.5 ilustra o processo de manipulação de pastilhas de chocolate.
 - (2) A Tabela 26.3 também mostra uma formulação de pastilha mole de base graxa preparada com uma base sintética de manteiga de cacau, edulcorada e flavorizada artificialmente. Ela tem um sabor menos atraente do que a base de chocolate. Talvez esse sabor chocolate seja um complemento necessário para a sensação oleosa dessa base.
 - b. Pastilhas moles com bases de PEG.
 - (1) Essas bases são similares às bases de supositório de PEG, no entanto são formuladas de modo a serem menos duras. Com mais frequência, o PEG 1.000, com um ponto de fusão entre 37 a 40°C, ou PEG 1.450, com um ponto de fusão entre 43 a 46°C, são usados sozinhos ou associados à goma arábica, em uma quantidade de cerca de 0,5 g por cada 20 g de base de PEG. Algumas formulações são mais complexas e usam associações de PEGs sólidos e líquidos para conferir uma consistência especial desejada. (10-12)
 - (2) Para preparar as pastilhas macias e palatáveis, flavorizantes e um edulcorante estável ao calor, como a sacarina sódica, devem ser adicionados. Corantes podem ser acrescentados se desejado. Um exemplo de procedimento de manipulação é dado na Tabela 26.3. Mesmo com a adição de flavorizantes e edulcorantes, essas pastilhas não seriam conside-

Tabela 26.3 Formulações de pastilhas**Base de pastilha dura e transparente**

A presente formulação é uma modificação de uma formulação de bala dura disponibilizada por LorAnn Oil, Inc.

Sacarose 70 g
 Xarope de milho claro 40 g
 Água purificada 20 mL
 Flavorizante 0,5 mL
 Corante qs (se desejado)
 Substâncias ativas qs

Coloque a sacarose, o xarope de milho e a água purificada em um béquer. Leve ao aquecimento médio e agite até que a sacarose se dissolva. Deixe em ebulição sem agitar até que a temperatura atinja 154°C. O uso de um termômetro é útil para monitorar a temperatura. Retire do aquecimento. Adicione o flavorizante, as substâncias ativas e os corantes (se desejar). Verta em um molde pré-calibrado lubrificado com um óleo vegetal ou polvilhado com açúcar em pó. Como alternativa, coloque o molde em uma balança eletrônica e tare a balança; em seguida, verta o material fundido nas cavidades do molde até atingir a massa desejada.

Base de pastilha dura opaca (8)

Essa base é utilizada para preparar medicamentos na forma de pirulitos

Sacarose 150 g
 Bitartarato de potássio (creme de tártaro) 0,5 g
 Água purificada 50 mL
 Os seguintes ingredientes devem ser dissolvidos em 5 mL de água purificada:
 Flavorizante concentrado 0,5 mL
 Corante qs (se desejado)
 Substâncias ativas qs

Dissolva a sacarose e o bitartarato de potássio na água purificada em um béquer. Leve à ebulição em uma placa de aquecimento e deixe a temperatura alcançar 154°C. Retire do aquecimento. Adicione a solução contendo as substâncias ativas, mas não agite até que a mistura tenha esfriado a 125°C, depois misture até ficar uniforme. Verta em um molde pré-calibrado polvilhado com açúcar em pó. Se a base for usada para obter pirulitos, insira um palito em cada pastilha antes de a preparação esfriar.

Base de pastilha de chocolate (9)

Chocolate fundido 30 g
 Óleo vegetal (milho, soja, etc.) 10 g
 Substâncias ativas qs

Em uma balança eletrônica, tare o peso de um béquer de 150 mL. Adicione 10 g do óleo vegetal ao béquer. Coloque o béquer em um banho-maria. Quebre o chocolate em pedaços e, em porções, acrescente-o ao óleo aquecido, fundindo o chocolate a cada adição. Agite até completa fusão e mistura uniforme. Pese a quantidade desejada de base de chocolate e de substância(s) ativa(s). Adicione a(s) substância(s) ativa(s) à base e misture bem. Verta a mistura nas cavidades do molde até obter massa ou volume predeterminados. A base de chocolate pode ser armazenada no refrigerador. Porções podem ser pesadas e utilizadas quando necessário para a preparação de pastilhas de chocolate.

Pastilhas moles com base graxa (5)

Base de manteiga de cacau sintética (p. ex., Fattibase) 25 g
 Goma arábica 1 g
 Flavorizante qs
 Edulcorante qs (p. ex., sacarina sódica)
 Ingrediente(s) ativo(s) qs

Leve a Fattibase à fusão em banho-maria a aproximadamente 40°C. Gradualmente, adicione a goma arábica e o fármaco e agite até formar uma mistura uniforme. Adicione o flavorizante e o edulcorante e misture. Coloque um molde em uma balança eletrônica e tare o molde; em seguida, verta a mistura fundida em cada uma das cavidades do molde até obter a massa desejada.

Pastilhas moles com base de polietilenoglicol (5,10–12)

Bases desse tipo contêm PEG 1.000 (p.f. 37 – 40°C), PEG 1.450 (p.f. 43 – 46°C), ou uma combinação de PEGs sólidos e líquidos. Em algumas formulações, a goma arábica é adicionada na quantidade de aproximadamente 0,5 g para 20 g de PEG.

O PEG é colocado em um béquer e levado à fusão em banho-maria ou em uma placa de aquecimento à aproximadamente 70°C. A goma arábica (se presente) e o(s) ingrediente(s) ativo(s) são adicionados e a mistura é homogeneizada. Um flavorizante e um edulcorante artificial estável ao calor, como a sacarina sódica, devem ser acrescentados. Um corante pode ser adicionado se desejado. A mistura fundida é vertida em um molde pré-calibrado ou em um molde previamente tarado, como descrito anteriormente.

(Continua)

Tabela 26.3 Formulações de pastilhas (*Continuação*)**Pastilhas de açúcar moldadas manualmente (5)**

Açúcar em pó 10 g
 Goma arábica 0,7 g
 Água purificada qs
 Flavorizante qs
 Corante qs (se desejar)
 Ingrediente(s) ativo(s) qs

Coloque a goma arábica em um gral e adicione água purificada suficiente com trituração para formar uma mucilagem. Usando diluição geométrica, misture o(s) ingrediente(s) ativo(s) e o açúcar em pó por espatulação. Tamise esse pó sobre uma pedra de pomada. Adicione a mistura dos pós à mucilagem de goma arábica em porções para fazer uma massa de consistência adequada para manusear. Adicione o flavorizante e o corante (se desejar). Na pedra de pomada, enrole a massa no formato de um tubo cilíndrico. Usando uma régua como um indicador, corte a massa em porções iguais. Verifique a massa das porções individuais; ela deve corresponder à massa final dos ingredientes dividida pelo número de doses de ingrediente ativo acrescentado.

Base de gelatina glicerinada

Essa base é similar a de supositório de gelatina glicerinada. Aqui, ela é usada como uma base de gelatina mastigável. Uma alternativa para a preparação dessa base consiste em adquirir balas de gomas e fundi-las em banho-maria.

Gelatina 18 g
 Glicerina 70 mL
 Água purificada 12 mL
 Flavorizante qs
 Corante qs (se desejado)
 Ingrediente(s) ativo(s) qs

Meça 87,5 g ou 70 mL de glicerina e verta-a em um béquer de 150 mL. Adicione água purificada e agite até misturar. Prepare um banho-maria, usando um béquer de 600 mL e uma placa de aquecimento. Aqueça a glicerina e a água durante 4–5 minutos e, em seguida, lenta e cuidadosamente, polvilhe a gelatina sobre o líquido. Continue agitando até que uma mistura uniforme e livre de grumos seja obtida. Mantenha o aquecimento durante 40–45 minutos. Remova a mistura do aquecimento e deixe esfriar. Porções desse gel podem ser pesadas e usadas como base na preparação de formas farmacêuticas gelatinosas mastigáveis.

radas saborosas. Se esse tipo de base for utilizado, testes com flavorizantes e edulcorantes devem ser realizados para obter uma preparação com sabor agradável.

c. Pastilhas de açúcar e goma arábica preparadas manualmente

- (1) O material da base dessa pastilha é o açúcar em pó misturado a uma mucilagem de goma arábica.
- (2) Essas pastilhas estão entre as mais simples de fazer. Um exemplo de formulação e de técnica de preparação é apresentado na Tabela 26.3 e ilustrado no Exemplo de Prescrição 26.7. O procedimento geral de manipulação é fornecido posteriormente nesta seção (ver III.C.2).

3. Pastilhas gelatinosas mastigáveis

- a.** Essa base de pastilha é semelhante à antiga gelatina glicerinada que foi usada por muitos anos como base para supositórios vaginais. Ela surgiu como uma base para preparações medicamentosas mastigáveis após as balas para crianças, chamadas de *gummy worms* ou *gummy bears*, terem se tornado populares.
- b.** Uma base gelatinosa mastigável, como a mostrada na Tabela 26.3, pode ser preparada em farmácia. Isso requer tempo e paciência, pois primeiramente o material deve ser aquecido cuidadosamente com agitação por 40–45 minutos, e isso é só o começo! Para fazer um produto saboroso, flavorizantes e edulcorantes adequados devem ser adicionados; o ácido cítrico é algumas vezes adicionado para melhorar o sabor; a acidez mascara o sabor azedo da glicerina. Além disso, a goma arábica pode ser adicionada para proporcionar suavidade. Se o ingrediente ativo ou os demais ingredientes forem insolúveis na base, uma pequena quantidade de um agente suspensor, como a bentonita, pode ser adicionado (13). Em suma, fazer essa base é um processo demorado.
- c.** Uma alternativa para a preparação de uma base gelatinosa mastigável consiste em adquirir balas de goma. Elas podem ser aquecidas em um béquer em banho-maria até a obtenção de um líquido, fornecendo uma base flavorizada de consistência desejável.

C. Métodos gerais de manipulação de pastilhas

- 1.** Pastilhas são similares a supositórios pelo fato de poderem ser preparadas manualmente por rolamento ou por fusão. Dependendo do método de preparação selecionado, cálculos especiais,

técnicas de manipulação e equipamentos podem ser necessários para a obtenção de pastilhas com doses exatas.

2. Pastilhas preparadas manualmente por rolamento

a. Vantagens

- (1) Essa técnica não necessita da realização de cálculos especiais.
- (2) Também não requer o uso de equipamentos complexos para a preparação. O emprego de um pilulador é útil, mas uma espátula larga ou qualquer outra peça plana de material duro e não reativo pode ser usada.

b. Desvantagens

- (1) A preparação de pastilhas por rolamento requer experiência e o uso de uma técnica adequada.
- (2) Mesmo quando bem preparadas, as pastilhas obtidas por rolamento não apresentam uma aparência agradável.

c. Métodos gerais para a manipulação (usado no Exemplo de Prescrição 26.7):

- (1) Verifique as doses das substâncias ativas.
- (2) Usando princípios gerais, desenvolva uma fórmula de base ou, se a fórmula da base da pastilha for retirada de artigo, revista ou livro, adapte a fórmula ao seu uso específico. A massa final da pastilha é geralmente de 1 a 2 g.
- (3) Calcule a quantidade necessária de cada componente para a manipulação da preparação. Faça material suficiente para duas unidades adicionais.
 - (a) Multiplique a dose por unidade pelo número de unidades para determinar a quantidade de cada uma das substâncias ativas.
 - (b) Multiplique a massa final por unidade pelo número de unidades desejadas.
 - (c) Diminua a massa das substâncias ativas da massa total das pastilhas para determinar a quantidade de base.
- (4) Pese e prepare os materiais da base e as substâncias ativas.
- (5) Misture os componentes até formar uma massa coesiva.
- (6) Coloque a massa em uma pedra de pomada e faça-a rolar até a obtenção de um cilindro de comprimento apropriado.
- (7) Usando uma lâmina limpa e uma régua, corte a massa em partes iguais, conforme o número desejado de unidades.
- (8) Pese cada uma das partes obtidas e, se necessário, raspe o material excedente, para que as pastilhas apresentem a massa exata.

3. Pastilhas moldadas, método da fusão (usando aquecimento)

a. Vantagens

- (1) Algumas das pastilhas de melhor sabor, como as pastilhas duras, pastilhas de chocolate e pastilhas gelatinosas mastigáveis, podem ser preparadas somente com o uso de aquecimento e moldagem.
- (2) Quando a preparação é bem realizada, as pastilhas acabadas apresentam uma boa aparência. Moldes especiais, incluindo aqueles para fazer pirulitos, são disponibilizados por vendedores de suprimentos para manipulação e confeitários.

b. Desvantagens

- (1) Moldes especiais são geralmente requeridos na preparação de pastilhas por moldagem. É possível improvisar usando tampas de frascos ou copos de medida de medicamentos como moldes.
- (2) A manipulação de alguns tipos de materiais de bases requer habilidade especial, experiência e cuidado para a obtenção de produtos satisfatórios.
- (3) Deve-se ter cautela ao incorporar fármacos sensíveis ao calor.
- (4) Embora as unidades de dosagem das pastilhas moldadas possam ser determinadas por pesagem ou medida de volume, ambos os métodos requerem procedimentos, cálculos e equipamentos especiais.

c. Métodos gerais de manipulação

- (1) Por massa (ilustrado no Exemplo de Prescrição 26.5):
 - (a) Quando as pastilhas são preparadas para terem uma determinada massa final, é indispensável o emprego de uma balança eletrônica digital.
 - (b) Siga as etapas (1) a (4) descritas anteriormente para a preparação manual de pastilhas por rolamento.
 - (c) Usando aquecimento, prepare o material da base das pastilhas.
 - (d) Adicione a(s) substância(s) ativa(s) na base fundida.
 - (e) Coloque o molde das pastilhas em uma balança eletrônica e tare o molde.

- (f) Verta o material fundido em cada uma das cavidades do molde até a obtenção da massa desejada por pastilha, usando a balança digital para medir. Em alguns casos, é mais fácil primeiro tomar uma alíquota do material fundido da pastilha com auxílio de uma seringa e usá-la para adicionar o material fundido às cavidades do molde.
- (2) Por volume
 - (a) Se a preparação por volume for usada, cálculos de densidade, calibração do molde, dupla fusão e outros procedimentos são necessários para a obtenção de doses exatas.
 - (b) Visto que as pastilhas são sólidas à temperatura ambiente, a maioria dos componentes da base e das substâncias ativas é sólida e medida por pesagem. Os componentes são então combinados, fundidos e vertidos em cavidades do molde. Isso significa que a quantidade de uma unidade de dosagem é determinada por volume – o volume do molde.
 - (c) A quantidade de ingrediente ativo em cada unidade de dosagem depende, portanto, de dois fatores: da concentração de substância ativa (m/m) na base e da massa da mistura contida em cada uma das cavidades do molde. A massa da mistura na cavidade do molde depende do volume do molde e da densidade da mistura após a fusão.
 - (d) Para determinar a quantidade de base e de substância(s) ativa(s) a serem pesadas usando esse método, é necessário calibrar o molde com a mistura desejada ou usar procedimentos de dupla fusão. As descrições desses procedimentos são dadas nos Exemplos 31.1 a 31.3, no Capítulo 31, Supositórios.

IV.**COMPRIMIDOS MOLDADOS**

- A. Comprimidos moldados, muitas vezes chamados de *tablet triturates* (TTs), são pequenos comprimidos de um fármaco misturado à lactose, que tenham sido formados a partir de uma massa mole obtida pela adição de uma pequena quantidade de uma solução hidroalcoólica. Um molde é utilizado para produzir comprimidos a partir de uma massa mole maleável.
- B. Comprimidos moldados são pequenos, geralmente pesando cerca de 65 mg (1 grão no sistema apotecário), e são muito solúveis em água; portanto, eles se dissolvem e liberam o fármaco rapidamente quando usados por via bucal ou sublingual. O uso mais comum é o comprimido sublingual de nitroglicerina, mas qualquer fármaco potente é um bom candidato para essa forma farmacêutica. Devido à base ser constituída principalmente de lactose, os comprimidos resultantes são frágeis, o que limita um pouco a sua utilização.
- C. Em adição ao uso como forma farmacêutica terapêutica, os comprimidos moldados também são úteis para a dispensação de fármacos potentes. Há algum tempo, alcaloides potentes, como o sulfato de atropina, e narcóticos, como sulfato de morfina, eram disponíveis comercialmente como comprimidos moldados para uso como auxiliar na manipulação e dispensação. Comprimidos moldados customizados de fármacos potentes podem ser manipulados para propiciar uma fonte conveniente de quantidades pequenas de fármacos e, assim, eliminar a necessidade de fazer diluições em série. Por exemplo, no Exemplo de Prescrição 26.3, comprimidos moldados de sulfato de atropina de 0,12 mg poderiam ser preparados, e um comprimido poderia ser adicionado em cada cápsula; isso eliminaria a necessidade de diluição para essa formulação.
- D. O material da base para comprimidos moldados é a lactose, mas associações com sacarose, glicose e/ou manitol são bastante usadas. A lactose sozinha gera comprimidos muito friáveis, e a sacarose produz comprimidos muito duros. Quando o manitol é adicionado, ele confere uma sensação de suavidade e refrescância. A mistura recomendada consiste da lactose adicionada de 5 a 25% de sacarose finamente pulverizada (14). O líquido usado para umedecer o pó e produzir massa moldável é geralmente álcool 50%. A quantidade de líquido adicionada deve ser suficiente para assegurar a coesão adequada da massa, mas deve ser a menor possível, pois o excesso de líquido exigirá tempo prolongado de secagem, podendo resultar em comprimidos descoloridos e duros, com possível migração do ingrediente ativo para a superfície dos mesmos, uma condição conhecida como *creep* (15). Uma formulação típica de comprimidos moldados poderia ser:

Lactose	8 g
Sacarose em pó	2 g
Álcool 50%	2 mL
- E. Um molde é utilizado para produzir os comprimidos. Os moldes são feitos de borracha dura ou metal e constituídos de duas placas retangulares. A placa superior possui orifícios em linha, que funcionam como uma matriz para o comprimido, e a inferior contém pinos em linha que se encaixam nos orifícios e ejetam os comprimidos, quando a placa superior é colocada sobre a inferior.
- F. Para moldar os comprimidos, a placa superior é colocada sobre uma superfície lisa, como uma pedra de pomada, e a massa preparada é pressionada nos moldes com auxílio de uma espátula.

A placa superior é então colocada sobre a inferior, de modo que os pinos fiquem alinhados com os orifícios e, em seguida, a placa superior é cuidadosamente pressionada para baixo, para que os comprimidos sejam ejetados para fora dos moldes e fiquem em cima dos pinos da parte inferior da placa. Os comprimidos são deixados para secar e então são removidos do topo dos pinos. Esse procedimento é ilustrado no conjunto de fotos coloridas, Figura 4.

- G.** Como os moldes de pastilhas e de supositórios, os moldes dos comprimidos devem ser calibrados para uma dada formulação de base específica. Nesse caso, a base é preparada usando uma fórmula como aquela dada anteriormente. A base é usada para a preparação dos comprimidos moldados, usando o método descrito. Os comprimidos secos são pesados para determinar a massa de base por unidade, e essa informação é usada no desenvolvimento de formulações individuais com ingredientes ativos. Na maioria dos casos, subtrai-se uma quantidade da base correspondente à quantidade de ingrediente ativo acrescentado; no entanto, é melhor sempre fazer um teste, caso haja um deslocamento muito desigual do material da base pelo ingrediente ativo.

V. COMPATIBILIDADE, ESTABILIDADE E PRAZOS DE VALIDADE

- A. Estabilidade física:** conforme discutido no Capítulo 25, a maioria das formas farmacêuticas sólidas é fisicamente estável.
1. Para pós encapsulados, os problemas físicos potenciais são liquefação de misturas eutéticas e deliquesência dos pós, perda de água de hidratação de pós eflorescentes e absorção de água por pós higroscópicos e deliquescentes. Esses tópicos são discutidos no Capítulo 25, Pós, e na Seção III B do Capítulo 37, Compatibilidade e estabilidade de medicamentos e preparações farmacêuticas.
 2. Para pastilhas que utilizam bases fundidas (como as bases de chocolate, manteiga de cacau ou ácidos graxos sintéticos), um problema físico potencial é a fusão durante o armazenamento. O uso de rótulos e orientações adequadas aos pacientes sobre as condições de armazenamento pode resolver esse problema.
- B. Estabilidade química:** embora a maioria dos sólidos seja estável, é importante verificar as matérias-primas antes de formular uma preparação.
1. Quando a água é adicionada durante a formulação de algumas pastilhas, comprimidos moldados e picolés, o potencial para hidrólise das matérias-primas deve ser considerado.
 2. Para pastilhas preparadas por fusão, a degradação dos ingredientes ativos pode ocorrer durante o aquecimento; substâncias que são instáveis a esse tipo de processo podem não ser boas opções para essa forma farmacêutica, a menos que você tenha informações sobre a estabilidade definitiva da formulação ou preparação similar.
 3. Existem poucas substâncias que são muito reativas, mesmo no estado sólido. A maioria são oxidantes fortes (p. ex., permanganato de potássio, nitrato de prata e nitrato de potássio) ou agentes redutores que, quando misturados, reagem; algumas misturas são potencialmente inflamáveis ou explosivas.
 4. A encapsulação constitui um importante método para contornar incompatibilidades entre os ingredientes. Duas substâncias incompatíveis entre si podem ser contidas em um mesmo invólucro de cápsula por meio da adição inicial de uma das substâncias em um pequeno invólucro. O outro pó é introduzido em uma cápsula maior e a cápsula menor é adicionada nesse pó.
 5. Os exemplos de prescrições no final deste capítulo consideram a estabilidade química de cada ingrediente em uma dada formulação e forma farmacêutica e utilizam essas informações para atribuição de um prazo de validade para a preparação. Exemplos que ilustram o uso de várias referências para determinar e atribuir prazos de validade são fornecidos. O assunto sobre estabilidade química de fármacos e substâncias químicas é tratado no Capítulo 37.
- C. Prazo de validade:** uma discussão geral sobre a atribuição de prazos de validade para formas farmacêuticas sólidas pode ser encontrado no Capítulo 4. Para formulações manipuladas que constam na USP, um prazo de validade é fornecido na monografia (16). O Capítulo <795> apresenta as seguintes recomendações para formas farmacêuticas sólidas manipuladas:

Na ausência de informações aplicáveis sobre a estabilidade de um dado fármaco ou uma preparação, os seguintes prazos de validade máximos são recomendados para preparações farmacêuticas não estéreis manipuladas que são acondicionadas em recipientes fechados e resistentes à luz e armazenadas à temperatura ambiente controlada, a menos que seja indicado o contrário.

Para formulações líquidas não aquosas e sólidas –

Quando o medicamento industrializado é a fonte do ingrediente ativo – o prazo de validade não excede mais do que 25% do tempo restante do prazo de validade do produto ou seis meses, o que ocorrer primeiro.

Quando uma substância USP ou NF é a fonte de ingrediente ativo – o prazo de validade não ultrapassa seis meses (6).

EXEMPLOS DE PRESCRIÇÃO



EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 26.1

CASO: Jack Heller é um homem de 80 anos que pesa 86,18 kg, tem 1,85 m de altura e apresenta uma longa história de asma. Ele teve um excelente controle de seus sintomas por mais de 40 anos, usando um produto comercial contendo uma associação de teofilina, sulfato de efedrina e fenobarbital. Essa era uma associação muito popular na época em que o Sr. Heller foi diagnosticado com asma e, como ele tem usado com sucesso durante todos esses anos, quer continuar com esse medicamento. Porém, o atual fabricante não está mais fornecendo o produto, assim, o Dr. Clyde pediu à farmacêutica Julia Jacobson para manipular uma preparação equivalente. O Sr. Heller não tem problemas cardíacos conhecidos, mas tem hipertensão leve, que é controlada com 25 mg de hidroclorotiazida por dia, e hipercolesterolemia, para a qual usa prevastatina 10 mg ao deitar. Ele tem um inalador de albuterol, mas relata que raramente o utiliza. A farmacêutica nota que a dose de teofilina prescrita parece ser elevada, caso o Sr. Heller estiver tomando o número máximo de doses por dia. Ela realizou os cálculos da dose indicada no *Master Compoundig Formulation Record* e ligou para o Dr. Clyde para conversar com ele sobre isso. O Dr. Clyde respondeu que escreveu a prescrição desse modo para que o Sr. Heller tenha alguma flexibilidade com o horário de suas doses, mas solicitou à farmacêutica para lembrar ao Sr. Heller que não tome mais que sete cápsulas em 24 horas e que inclua essa informação no rótulo. Tais medidas são especialmente importantes para esse paciente geriátrico.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335		
		R # 123834
NOME	Jack Heller	DATA 00/00/00
ENDEREÇO	Rua Arbor, 802	
R	Teofilina 118 mg Sulfato de efedrina 24 mg Fenobarbital 8 mg Dispensar cápsulas # 6	
		J. Jacobson 00/00/00
Posologia: 1 – 2 caps a cada 4h Obs: não tomar mais do que 7 cápsulas em 24 h – por Dr. Clyde		
		1" Red C*
Reutilização da prescrição:	4	
Dr.	E. S. Clyde	
DEA N°	AC4437922	

*Os fabricantes de produtos que contêm essa associação normalmente solicitam a isenção como substâncias controladas, mas, por esta ser uma preparação manipulada, a farmácia deve manter registros da utilização do C-IV fenobarbital.

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Teofilina 118 mg, efedrina 24 mg e fenobarbital 8 mg, cápsulas orais

QUANTIDADE: 6 (mais uma extra para perdas na manipulação)

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Asma

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: CP001

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Descrição física	Solubilidade	Comparação de dose		Uso na prescrição
				Dada	Usual	
Teofilina	826 mg	pó branco	pouco sol. em água; ligeiramente sol em álcool	118 a 236 mg a cada 4h se necessário	máx. 900 mg/dia	Broncodilatador
Sulfato de efedrina	168 mg	pó branco	muito sol. em água; ligeiramente sol em álcool	24 a 48 mg cada 4h se necessário	25 a 50 mg cada 3 a 4h se necessário	Broncodilatador, descongestionante
Fenobarbital	120 mg pesado 56 mg usado	pó branco	muito sol. em água; solúvel em álcool	8 a 16 mg cada 4 h se necessário	10 a 50 mg 2 a 3 × dia	sedativo
Lactose	240 mg pesado 112 mg usado	pó branco	solúvel em água; muito pouco solúvel em álcool	—	—	diluyente

COMPATIBILIDADE-ESTABILIDADE: Todos os ingredientes desta preparação são compatíveis e bastante estáveis quando em uma forma farmacêutica sólida. Existem muitas cápsulas comerciais semelhantes com esses componentes, e os prazos de validade desses produtos são de no mínimo dois anos.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: As monografias USP para comprimidos de fenobarbital e comprimidos de teofilina recomendam o armazenamento em recipientes bem fechados, mas a monografia para cápsulas de sulfato de efedrina recomenda o uso de um recipiente hermético, resistente à luz (16); então, use um recipiente hermético, de cor âmbar para a prescrição e armazene em um ambiente com temperatura controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Usar um prazo de validade de no máximo 6 meses, conforme especificado no Capítulo <795> da USP para formas farmacêuticas sólidas preparadas com ingredientes USP (17).

CÁLCULOS

Dose/concentração

Sulfato de efedrina: a dose habitual para adultos é de 25 a 50 mg a cada 3 ou 4 horas: ok.

Fenobarbital: a dose do sedativo é de 30 a 100 mg por dia divididos em 2 ou 3 doses: ok.

Teofilina: a dose de teofilina é de 13 mg por quilograma de massa corporal ideal (MCI) por dia ou 900 mg/dia, aquela que for menor. A dose é baseada na MCI porque esse fármaco não se distribui no tecido adiposo.

O paciente mede 1,85 m de altura, tem uma MCI calculada abaixo:

$$MCI_{kg} = 50 + (2,3 \times 14) = 50 + 32,2 = 82,2 \text{ kg}$$

$$\text{Dose diária de teofilina baseada na MCI do Sr. Heller: } 13 \text{ mg/kg} \times 82,2 \text{ kg} = 1.068 \text{ mg}$$

Portanto, a dose máxima diária para Sr. Heller seria 900 mg; com 118 mg por cápsula, o número máximo de cápsulas por dia é sete ($118 \times 7 = 826 \text{ mg}$). Visto que as orientações de uso prescritas permitiam até 12 cápsulas por dia, o paciente deve ser advertido para não tomar mais que sete cápsulas por dia.

Quantidade das matérias-primas

Cálculos para 7 doses, 1 extra

Teofilina 118 mg/dose \times 7 doses = 826 mg

Sulfato de efedrina 24 mg/dose \times 7 doses = 168 mg

Fenobarbital: 8 mg/dose \times 7 doses = 56 mg

A quantidade de fenobarbital é inferior à QMP para a balança de torção de Classe III usada na manipulação da formulação; portanto, a utilização de uma alíquota é necessária. Se a QMP de 120 mg de fenobarbital for pesada e misturada com 240 mg de lactose para obter 360 mg de diluição, a quantidade dessa diluição que irá conter a quantidade necessária de fenobarbital de 56 mg pode ser calculada como mostrado aqui.

$$\frac{120 \text{ mg de Fb}}{360 \text{ mg de diluição}} = \frac{56 \text{ mg de Fb}}{x \text{ mg de diluição}}; x = 168 \text{ mg de diluição}$$

Como o fenobarbital é uma substância C-IV, devemos considerar a quantidade pesada, dispensada e descartada ao calcular a alíquota e a dose extra da perda na manipulação.

Quantidade pesada: 120 mg

Quantidade dispensada: 8 mg/cápsula \times 6 cápsulas dispensadas = 48 mg

Quantidade descartada: 120 mg – 48 mg = 72 mg

Massa do conteúdo da cápsula

$$\frac{826 \text{ mg de teo.} + 168 \text{ mg de efe.} + 168 \text{ mg de fb alíquota}}{7 \text{ cápsulas}} = \frac{1.162 \text{ mg de pó}}{7 \text{ cápsulas}} = 166 \text{ mg/cápsula}$$

Para 166 mg da mistura dos pós por cápsula, use um invólucro de tamanho 4. (Ver a Tabela 26.1 sobre capacidades aproximadas dos invólucros em gramas de vários pós.)

Um procedimento alternativo para essa prescrição é demonstrado no Material complementar *on-line*. Com esse método, a farmacêutica quer usar um invólucro de cápsula um pouco maior (para algumas pessoas, cápsulas muito pequenas, como as de tamanhos 4 e 5, são difíceis de manusear), assim, ela acrescenta lactose para obter uma massa de pó por unidade que cabe no tamanho do invólucro pretendido. Ver o procedimento no Material complementar *on-line* para mais detalhes e cálculos para esse método.

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Re- vise as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco limpo e use luvas descartáveis. Evite a inalar os pós.

EQUIPAMENTOS ESPECIALIZADOS: Gral de vidro para alíquota; todas as pesagens são realizadas em uma balança de torção Classe III.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 120 mg de fenobarbital e 240 mg de lactose; transfira esses pós para um gral de vidro e triture. Pese 168 mg dessa mistura e coloque em um gral. Pese 168 mg de sulfato de efedrina e adicione à alíquota de fenobarbital no gral com trituração. Pese 826 mg de teofilina e adicione à mistura de pós no gral com trituração, utilizando o método da diluição geométrica. Para o controle de qualidade, pese cinco invólucros vazios número 4, anote as massas e calcule a massa média por invólucro (deve ser de aproximadamente 38 mg). Introduza o pó em cápsulas incolores número 4, de modo que o conteúdo do pó de cada cápsula seja 166 mg; pese as cápsulas cheias contra 116 mg mais um invólucro vazio no prato direito da balança. Acondicione as cápsulas cheias em um frasco âmbar para cápsulas com um lacre resistente à abertura por crianças e rotule-o adequadamente.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é um pó fino e branco, encapsulado em invólucros de cápsulas no 4 incolores e transparentes.

CONTROLE DE QUALIDADE: Cada cápsula deve conter 166 mg de pó. Uma verificação é realizada da seguinte forma: (1) pesar cinco cápsulas de gelatina vazias número 4 e calcular a massa média por invólucro; (2) pesar cada uma das cápsulas cheias e (3) subtrair a massa média por invólucro vazio da massa de cada uma das cápsulas cheias para determinar a massa de pó por cápsula. A massa de pó em cada uma das cápsulas deve ser 166 mg \pm 10%. Ajustar o conteúdo das cápsulas que estiverem fora desse limite.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Julia Jacobson, Farmacêutica

VERIFICADO POR: Ted Fifrick, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Teofilina 118 mg, Efedrina 24 mg e fenobarbital 8 mg, cápsulas orais

QUANTIDADE: 6 (mais uma extra)

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

**Nº DE REGISTRO
DA FORMULAÇÃO:** CP 001

**NÚMERO CONTROLE
DA PRESCRIÇÃO:** 123834

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Preparado/medido por	Verificado por
Teofilina	826 mg	JET labs XY1162	mês/ano	bjf	jj
Sulfato de efedrina	168 mg	JET labs XY1163	mês/ano	bjf	jj
Fenobarbital	120 mg pesado 56 mg usado	JET labs XY1165	mês/ano	bjf	jj
Lactose	240 mg pesado 112 mg usado	JET labs XY1159	mês/ano	bjf	jj

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: o pó inserido nas cápsulas é fino e branco. As cápsulas de gelatina incolores de nº 4 estão cheias, sem espaço vazio. Cada cápsula foi pesada individualmente e verificada para conter $166 \text{ mg} \pm 10\%$ de pó.

Nº da cápsula	Massa da cápsula (mg)	Massa do invólucro (mg)	Massa de pó (mg)
1	205	38	167
2	204	38	166
3	206	38	168
4	203	38	165
5	204	38	166
6	205	38	167

RÓTULO

		
FARMÁCIA PRÁTICA		
RUA DOS PAPÉIS, 425		
TRITURADOR, CEP 53706		
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R 123834	Farmacêutico: JJ	Data: 00/00/00
Jack Heller		Dr. E. S. Clyde
Tome 1 ou 2 cápsulas a cada quatro horas, conforme necessário para a respiração. Não tome mais de sete cápsulas em 24 horas.		
Teofilina 118 mg, sulfato de efedrina 24 mg, fenobarbital 8 mg		
Cápsulas orais		
Mfg: manipulada	Quantidade: seis cápsulas	
Reutilização da prescrição: 4	Descartar após: fornecer a data	

Rótulos auxiliares: Pode causar sonolência, evitar o uso de bebidas alcoólicas e dirigir veículos. Este medicamento foi manipulado em nossa farmácia para você segundo as orientações do seu médico. Conforme Lei Federal não transfira o produto a outro paciente.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sr. Heller. Eu sou a sua farmacêutica, Julia Jacobson. Você tem alguma alergia a medicamentos? Meus registros mostram que está tomando hidroclorotiazida e pravastatina e que, ocasionalmente, usa um inalador de albuterol para problemas respiratórios associados a sua asma. Está tomando qualquer medicamento com ou sem prescrição? Eu sei que o senhor vem tomando o equivalente comercial dessas cápsulas por muitos anos. Eles contêm teofilina, efedrina e fenobarbital. Tome 1 ou 2 cápsulas a cada quatro horas, quando necessário para a respiração. O Dr. Clyde pediu para lembrá-lo que mesmo que esteja escrito nessa prescrição que você pode tomar uma dose a cada quatro horas, você não deve tomar mais de sete cápsulas em um período de 24 horas. O senhor sabe o número máximo que toma em um dia? O Dr. Clyde irá monitorar os níveis de teofilina? Estou certa de que você sabe que este medicamento pode causar alguma agitação, dificuldade para dormir, dores de cabeça ou uma sensação de tremor, porém contém fenobarbital para ajudar a compensar esses efeitos secundários, sendo que o fenobarbital pode causar sonolência. Portanto, certifique-se de como você se sente antes de operar um veículo ou máquinas, etc. Alguma vez já teve problemas com essa medicação, como dor de estômago? Isso é geralmente causado pela teofilina e, se ocorrer, pode ser útil tomar as cápsulas com alimentos ou leite. Se você tiver diarreia ou taquicardia, chame o Dr. Clyde imediatamente. Conserve o frasco em local fresco, seco e descarte qualquer conteúdo não utilizado após seis meses (dar o prazo de validade). Eu preparei apenas um pequeno número de cápsulas até vermos como elas funcionam para você. Você pode utilizar a prescrição quatro vezes. Contate o Dr. Clyde ou a mim se desejar uma quantidade maior. O Sr. tem alguma dúvida?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 26.2

CASO: Shanna Woodruff é uma aluna do segundo ano do ensino fundamental que pesa 23,6 kg, mede 1,22 m de altura e tem 7 anos de idade. Recentemente, ela foi submetida a um exame neurológico completo e a uma avaliação por um psicólogo da escola devido a problemas com falta de concentração e impulsividade. A falta de concentração está afetando de forma negativa sua capacidade de aprendizagem. Os testes psicológicos mostraram que a menina tem um QI acima da média e os exames neurológicos e eletroencefalográficos descartaram a possibilidade de transtorno convulsivo (ou epilepsia) e outros distúrbios neurológicos. Ela foi diagnosticada com transtorno de déficit de atenção (TDA), e seu pediatra, Dr. Runnel, quer fazer um estudo cego com metilfenidato para ver se esse fármaco irá ajudá-la no seu desempenho escolar. Shanna não tem grandes problemas de saúde, mas é alérgica a pelos de gato e tem alergia sazonal ao pólen, para a qual toma Claritin Reditabs (loratadina), 10 mg por dia, quando necessário.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

Rx # 123822

NOME *Shanna Woodruff*

DATA 00/00/00

ENDEREÇO *Círculo Wildwood, 863*

Rx

Para estudo cego:

1) *Metilfenidato*

5 mg

Lactose

qs

Dispensar 14 cápsulas

Posologia: administrar às 7 horas e às 11 horas, durante a 1ª e 2ª semanas

Rótulo: metilfenidato A 5 mg

2) *Lactose*

qs

Dispensar 14 cápsulas

Posologia: administrar às 7 horas e às 11 horas, durante a 3ª e 4ª semanas

Rótulo: metilfenidato B 5 mg

B. Badger 00/00/00

Reutilização da prescrição 0

Dr. *Adolph Runnel*

DEA Nº *AR 3938745*

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Metilfenidato 5 mg/cápsulas de placebo oral

QUANTIDADE: 14 unidades de cada

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: CP002

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Transtorno do déficit de atenção/estudo cego

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Descrição física	Solubilidade	Comparação de dose		Uso na prescrição
				Dada	Usual	
Metilfenidato comprimidos de 5 mg	14 × 5 mg	Comprimidos amarelos-claro	Muito solúvel em água; solúvel em álcool	5 mg duas vezes ao dia	5 a 20 mg 2 a 3 × diárias	Hiperatividade; transtorno do déficit de atenção
Lactose	qs	Pó branco	1 g/5 mL de água; Muito pouco solúvel em álcool	—	—	Diluyente/placebo

COMPATIBILIDADE–ESTABILIDADE: Em uma forma farmacêutica sólida, o metilfenidato é bastante estável. Neste caso, estamos apenas misturando o comprimido fabricado com a lactose.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia da USP para metilfenidato comprimido recomenda o armazenamento em recipientes herméticos (16). Use frascos âmbar e armazene à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Use o prazo de validade recomendado conforme especificado no Capítulo <795> da USP para as formulações sólidas preparadas com ingredientes ativos de medicamentos fabricados: não mais do que 25% do tempo restante do prazo de validade do medicamentos ou seis meses, o que ocorrer primeiro (17).

CÁLCULOS

Dose/concentração: Ok

Quantidades dos ingredientes: Cálculos não são necessários. Um comprimido de 5 mg é colocado em cada cápsula de para obter o metilfenidato A.

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Vista um jaleco limpo e use luvas descartáveis.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS USADOS: Use cápsulas de gelatina nº 3 com sistemas de travamento e com corpo e tampa vermelhos.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Para evitar a mistura das cápsulas contendo o fármaco e as cápsulas de placebo, faça os rótulos dos frascos e rotule-os primeiro. Adicione uma pequena quantidade de lactose no corpo da cápsula vermelha nº 3. Quebre um comprimido de 5 mg de metilfenidato ao meio e insira as duas metades na lactose contida na cápsula e, em seguida, adicione mais lactose, ocultando as metades do comprimido quebrado. Recoloque a tampa da cápsula e acondicione-a no frasco rotulado como metilfenidato A 5 mg. Repita o procedimento para mais 13 cápsulas. Então preencha 14 cápsulas vermelhas nº 3 apenas com lactose e certifique-se de que estas apresentam o mesmo tamanho e aparência da cápsula "A". Coloque essas cápsulas no frasco indicado como metilfenidato B 5 mg. Dispense em frascos resistentes à abertura por crianças.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: As cápsulas contêm um pó fino e branco (lactose) encapsulado em cápsulas de nº 3. Aquelas que estão em um recipiente rotulado como "A" contêm duas metades do comprimido inserido em lactose. Todas as cápsulas, em ambos os recipientes, têm a mesma aparência.

CONTROLE DE QUALIDADE: Não é necessário pesar.

FÓRMULA PADRÃO PREPARADA POR: Barry Badger, RPh

VERIFICADO POR: Davis Albers, RPh, PhD

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Cápsulas de metilfenidato 5 mg/placebo

QUANTIDADE: 14 de cada

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: CP 002

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123822


INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Comprimidos de Metilfenidato de 5 mg	14 × 5 mg comprimidos	BJF Generics XY1166	mês/ano	bjf	bb
Lactose	qs	JET labs XY1159	mês/ano	bjf	bb

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: As cápsulas contêm um pó fino, branco (Lactose) encapsulado em cápsulas nº 3 vermelhas. Cada unidade do frasco rotulado como "A" contém dois comprimidos incorporados a lactose. Quatorze comprimidos de 5 mg foram contados e todos foram usados. Cada cápsula foi inspecionada para que não haja resquícios de comprimidos de metilfenidato visíveis. Todas as cápsulas de ambos os frascos têm a mesma aparência.


RÓTULO

Frasco A

 FARMÁCIA PRÁTICA RUA DOS PAPÉIS, 425 TRITURADOR, CEP 53706 (608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R 123822	Farmacêutico: BB	Data: 00/00/00
Shanna Woodruff		Dr. Adolph Runnel
Tome uma cápsulas, duas vezes ao dia, às 7 e às 11 da manhã durante a 1ª e a 2ª semanas.		
Metilfenidato A 5 mg, cápsulas orais		
Mfg: manipulada	Quantidade: 14 cápsulas	
Reutilização da prescrição: 0	Descartar após: fornecer a data	

Rótulo auxiliar: Conforme Lei Federal, não transfira a etiqueta. Este medicamento foi manipulado para você em nossa farmácia segundo as orientações do seu médico.

Frasco B

 FARMÁCIA PRÁTICA RUA DOS PAPÉIS, 425 TRITURADOR, CEP 53706 (608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R 123822	Farmacêutico: BB	Data: 00/00/00
Shanna Woodruff		Dr. Adolph Runnel
Tome uma cápsulas, duas vezes ao dia, às 7 e às 11 da manhã durante a 3ª e a 4ª semanas		
Metilfenidato B 5 mg, cápsulas orais		
Mfg: manipulada	Quantidade: 14 cápsulas	
Reutilização da prescrição: 0	Descartar após: fornecer a data	

Rótulo auxiliar: Conforme Lei Federal, não transfira a etiqueta. Este medicamento foi manipulado para você em nossa farmácia segundo as orientações do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Woodruff. Eu sou o seu farmacêutico, Barry Badger, e tenho a prescrição de Shanna pronta. Ela tem alergia a algum medicamento? Está tomando algum medicamento prescrito ou de venda livre? Eu tenho certeza de que o médico mencionou que esse é um estudo duplo-cego para determinar se Shanna se beneficiará do fármaco que se chama metilfenidato. Nem Shanna, nem seu professor, Dr. Runnel, nem a Sra. devem saber qual dos frascos contém cápsulas do fármaco e qual possui cápsulas de placebo. Presumo que o professor de Shanna enviará um relatório diário para você e o psicólogo da escola. Se a menina apresentar qualquer comportamento anormal enquanto tomar o medicamento, contate o médico imediatamente, para que o estudo possa ser interrompido. Dê a ela uma cápsula às 7 horas e outra às 11 horas, todas as manhãs, durante quatro semanas. Note que será administrado as cápsulas do frasco A na 1ª e na 2ª semanas, passando às cápsulas do frasco B na 3ª e na 4ª semanas. Note que os frascos têm um rótulo informando em qual semana as cápsulas devem ser administradas. **NÃO MISTURE O CONTEÚDO DOS FRASCOS.** Armazene-os em um local seguro e seco, à temperatura ambiente e longe do alcance das crianças. Rejeite qualquer porção não utilizada após seis meses (ou 25% do prazo de validade dos comprimidos). Esta prescrição não pode ser reutilizada. Após a 4ª semana de estudo, o Dr. Runnel irá me ligar para saber o conteúdo dos frascos, e vocês serão chamados para uma reunião com ele para saber como proceder. Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 26.3

CASO: Wayne John é um paciente de 46 anos de idade, pesa 74,39 kg, mede 1,72 m de altura e foi diagnosticado com um “resfriado comum”. Ele tem tido dor de cabeça, rinite, tosse e leve dor de garganta, mas sem febre ou dores no corpo. O paciente pediu um antibiótico para curar seu resfriado, mas o Dr. Smitby lhe disse que seu resfriado era viral e, neste caso, um antibiótico não iria ajudar. O Sr. John diz que está se sentindo desconfortável com seus sintomas, não tem como repousar e precisa de algo “forte”. O Dr. Smitby diz que tem uma fórmula personalizada que funciona bem para os sintomas de resfriado descritos pelo paciente. O Sr. John deve tomar essas cápsulas a cada 8 horas, conforme necessário, e o Dr. Smitby receitou um xarope para tosse de guaifenesina com codeína para tomar à noite, para ter uma boa noite de sono. O paciente não tem problemas de saúde crônicos, não está tomando medicamentos de venda livre, mas está tomando um suplemento multivitamínico com minerais, vitamina C 500 mg e vitamina E 400 unidades. Ele foi vacinado contra a gripe há dois meses.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
R # 123828	
NOME <i>Wayne John</i>	DATA <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO <i>Estadual Blackhaw, 2530</i>	
R	
<i>Paracetamol</i>	<i>325 mg</i>
<i>Difenidramina HCl</i>	<i>25 mg</i>
<i>Sulfato de atropina</i>	<i>0,12 mg</i>
<i>Cafeína</i>	<i>30 mg</i>
<i>Faça 6 cápsulas</i>	
<i>Posologia: 1-2 cápsulas por via oral a cada 8 horas para dor de cabeça, febre e sintomas do resfriado.</i>	
B. Boggs 00/00/00	
Reutilização da prescrição: <i>3</i>	Dr. <i>Lance Smitby</i>
	DEA N° _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Paracetamol 325 mg, difenidramina 25 mg, sulfato de atropina 0,12 mg e cafeína 30 mg, cápsulas orais.

QUANTIDADE: 6 (uma extra para compensar perdas na manipulação)

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: CP003

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Sintomas de resfriado

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Descrição física	Solubilidade	Dose de comparação		Uso na prescrição
				Dada	Usual	
Paracetamol (APAP)	2,275 mg	Pó branco	1 g/70 mL de água; 10 mL de álcool	325 a 600 mg a cada 8 h	0,3 a 1 g 3 a 4 × dia	Antipirético e analgésico
Difenidramina (DPH) cápsulas de 50 mg	175 mg em 525 mg de pó	Pó branco	1 g/1 mL de água; 5 mL de álcool	25 a 50 mg a cada 8 h	25 a 50 mg 3 a 4 × dia	Anti-histamínico
Sulfato de atropina	120 mg pesada/0,84 mg usada	Pó branco	1 g/0,5 mL de água; 5 mL de álcool	0,12 a 0,24 mg a cada 8 h	0,3 a 12 mg a cada 4 a 6 h	Anticolinérgico antiespasmódico
Lactose	5.040 mg pesada/ 133 usada	Pó branco	Muito solúvel em água; muito pouco solúvel em álcool	—	—	Diluyente
Cafeína	210 mg	Pó branco	1 g/50 mL de água; 70 mL de álcool	30 a 60 mg a cada 8 h	100 a 500 mg Se necessário	Neutraliza a sonolência dos depressores do SNC; ativo na dor de cabeça vascular

COMPATIBILIDADE–ESTABILIDADE: Todos os ingredientes da preparação são compatíveis e bastante estáveis quando em uma forma farmacêutica sólida.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: As monografias da USP para comprimidos de sulfato de atropina e cafeína recomendam o armazenamento em recipientes bem fechados, mas as monografias para cápsulas de cloridrato de difenidramina e comprimidos de paracetamol são mais restritivas e recomendam o armazenamento em recipientes herméticos (16). Acondicione em um recipiente hermético âmbar e armazene à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Devido à fonte de um dos ingredientes ativos, o cloridrato de difenidramina, ser uma cápsula industrializada, use o prazo de validade recomendado conforme especificado no Capítulo <795> da USP para as formulações sólidas preparadas com ingredientes ativos de medicamentos industrializados: não mais que 25% do tempo restante do prazo de validade do produto ou seis meses, o que ocorrer primeiro (17).

CÁLCULOS

Dose/concentração: Todas as doses ok

Quantidade de ingredientes: Cálculos para sete doses, incluindo uma extra.

Paracetamol (APAP): $325 \text{ mg/dose} \times 7 \text{ doses} = 2.275 \text{ mg}$

Cafeína: $30 \text{ mg} \times 7 \text{ doses} = 210 \text{ mg}$

Cloridrato de difenidramina (DFD): $25 \text{ mg/dose} \times 7 \text{ doses} = 175 \text{ mg}$

O DFD está disponível em cápsulas de 50 mg, apresentando uma massa de 150 mg/cápsula; para obter 175 mg de DFD são necessárias quatro cápsulas, e a massa de pó da cápsula pode ser calculada como:

$$\frac{50 \text{ mg de DFD}}{150 \text{ mg de cápsulas pó}} = \frac{175 \text{ mg de DFD}}{x \text{ mg de cápsulas pó}}; x = 525 \text{ mg de cápsulas pó}$$

Sulfato de Atropina 0,12 mg/dose \times 7 doses = 0,84 mg

Essa quantidade é inferior à QMP na balança de torção Classe III, pois é muito pequena, a realização de uma diluição em série é necessária (ver Seção III do Capítulo 10, Cálculos de alíquotas).

Diluição A: pese a QMP de 120 mg de sulfato de atropina e misture com uma quantidade intermediária de lactose, 4.680 mg para dar 4.800 mg de diluição A. Pese a QMP da diluição. A quantidade de sulfato de atropina na diluição A é calculada como:

$$\frac{120 \text{ mg de atropina}}{4.800 \text{ mg de diluição A}} = \frac{x \text{ mg de atropina}}{120 \text{ mg de diluição A}}; x = 3 \text{ mg de atropina}$$

A 120 mg da diluição A (que contém 3 mg de sulfato de atropina), adicione 360 mg de lactose para dar 480 mg de diluição B. Calcule a quantidade da diluição B que irá conter 0,84 mg de sulfato de atropina:

$$\frac{3 \text{ mg de atropina}}{480 \text{ mg de diluição B}} = \frac{0,84 \text{ mg de atropina}}{x \text{ mg de diluição B}}; x = 134 \text{ mg de diluição B}$$

Massa do conteúdo da cápsula

$$\frac{2.275 \text{ mg de APAP} + 210 \text{ mg de caf} + 134 \text{ mg de alq atr} + 525 \text{ mg de DFD}}{7 \text{ cápsulas}} = \frac{3.144 \text{ mg de pó}}{7 \text{ cápsulas}} = 449 \text{ mg/cápsulas}$$

Para 449 mg de pó por cápsula, o tamanho nº 1 pode ser usado (ver Tabela 26.1).

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco limpo e use luvas descartáveis. Evite a inalação dos pós.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS USADOS: Gral de vidro para obtenção das alíquotas; todas as pesagens devem ser feitas em uma balança de torção Classe III.

TECNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 120 mg de sulfato de atropina e coloque em um gral de vidro. Pese 4.680 mg de lactose e misture com a atropina por trituração, utilizando o método da diluição geométrica. Pese 120 mg dessa primeira diluição e transfira para um gral de vidro limpo, adicione 360 mg de lactose por diluição geométrica e triture bem. Pese 134 mg dessa segunda diluição e transfira para um gral limpo. Pese 210 mg de cafeína e adicione aos 134 mg da segunda diluição de atropina e triture bem os pós. Pese o conteúdo de uma cápsula de difenidramina 50 mg para determinar a massa total de pó por cápsula (150 mg). Pese 525 mg de pó de quatro cápsulas e adicione à mistura de de atropina e cafeína com trituração. Pese 2.275 mg de paracetamol e adicione usando o método da diluição geométrica com trituração. Para efeito de controle de qualidade, pese cinco invólucros incolores vazios de tamanho nº 1, anote a massa e calcule a massa média por invólucro (deve ser de aproximadamente 76 mg). Encapsule o pó em invólucros incolores de modo que o conteúdo do pó de cada cápsula pese 449 mg; equilibre as cápsulas acabadas contra uma massa de 449 mg mais a massa de um invólucro vazio, colocada no prato do lado direito da balança. Acondicione em frascos âmbar com lacre resistente à abertura por crianças.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO FINALIZADA: A preparação é um pó fino, branco, encapsulado em cápsulas incolores e transparentes de tamanho nº 1.

CONTROLE DE QUALIDADE: Cada cápsula deve conter 449 mg de pó. Uma verificação é realizada da seguinte forma: pese cinco invólucros de gelatina vazios nº 1 e calcule a massa média por invólucro, em seguida, cada capsula cheia é pesada e a massa média do invólucro vazio é subtraída. O pó em cada uma deve pesar 449 mg \pm 10%. Ajuste o conteúdo das cápsulas que estiverem fora desse limite.

FÓRMULA PADRÃO PREPARADA POR: Brenda Boggs, Farmacêutica

VERIFICADO POR: Ted Fifrick, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Paracetamol 325 mg, difenidramina 25 mg, sulfato de atropina 0,12 mg e cafeína 30 mg, cápsulas orais.

QUANTIDADE: 6 (mais uma extra)

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: CP 003

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123828

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Nº do lote fabricado	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Paracetamol (APAP)	2.275 mg	JET Labs XY 1168	mês/ano	bfj	bb
Difenidramina (DPH) cápsulas de 50 mg	175 mg em 525 mg de pó	BJF Generics XY 1168	mês/ano	bfj	bb
Sulfato de atropina	120 pesada/0,84 mg usada	JET Labs XY 1170	mês/ano	bfj	bb
Lactose	5.040 mg pesada/133 usada	JET Labs XY 1159	mês/ano	bfj	bb
Cafeína	210 mg	JET Labs XY 1172	mês/ano	bfj	bb

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: O pó das cápsulas é fino e branco. As cápsulas de gelatina transparentes nº 1 estão cheias, sem espaços vazios. Cada cápsula foi pesada individualmente e verificada para conter $449 \text{ mg} \pm 10\%$ do pó.

Número da cápsula	Massa da cápsula (mg)	Massa do invólucro (mg)	Massa do pó (mg)
1	527	76	451
2	525	76	449
3	526	76	450
4	524	76	448
5	525	76	449
6	528	76	452

RÓTULO

		FARMÁCIA PRÁTICA	
		RUA DOS PAPÉIS, 425	
		TRITURADOR, CEP 53706	
		(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210	
R 123828	Farmacêutico: BB	Data: 00/00/00	
Wayne John		Dr. Lance Smitby	
Tome 1 ou 2 cápsulas, a cada 8 horas, conforme necessário para dor de cabeça, febre e sintomas de resfriado.			
Paracetamol 325 mg, difenidramina HCl 25 mg, sulfato de atropina 0,12 mg, cafeína 30 mg, cápsulas orais			
Produto manipulado	Quantidade: 6 cápsulas		
Reutilização da prescrição: 3	Descartar após: fornecer a data		

Rótulo auxiliar: Pode causar sonolência, evitar consumo de bebidas alcoólicas e dirigir veículos. Este medicamento foi manipulado para você em nossa farmácia segundo as orientações do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sr. John. Eu sou a sua farmacêutica, Brenda Boggs. Você tem alergia a algum medicamento? Está tomando algum medicamento de venda livre ou prescrito? O que o Dr. Smitby disse sobre este medicamento? Ele receitou esta preparação para resfriado; ela contém paracetamol para dor, associado com o anti-histamínico difenidramina e sulfato de atropina, para ajudar a secar as secreções nasais. A difenidramina também vai acalmar a tosse. As cápsulas também contêm cafeína, para combater a sonolência causada pelos outros fármacos; a cafeína também ajuda com alguns tipos de dores de cabeça. Você pode tomar 1 ou 2 cápsulas a cada 8 horas, se necessário. Alguns efeitos colaterais incluem sonolência e boca seca, e a cafeína pode deixá-lo um pouco ansioso. Veja como você reage a essa associação terapêutica antes de operar um veículo e máquinas. Não exceda a dose prescrita e não tome outros medicamentos de venda livre, a menos que você verifique comigo sobre o seu conteúdo, pois alguns produtos contêm ingredientes similares. Isso é especialmente importante, uma vez que grandes doses de paracetamol podem causar problemas nos rins e no fígado. O Dr. Smitby também receitou um medicamento para a tosse para você tomar à noite. Seria bom tomar o medicamento para tosse com as cápsulas. Se não obtiver alívio, se sua condição se agravar ou se aparecer uma erupção cutânea, contate o Dr. Smitby. É melhor não consumir bebidas alcoólicas ou, pelo menos, ser bem moderado no uso destas enquanto estiver tomando esse medicamento. Mantenha-o fora do alcance das crianças. Essa prescrição pode ser reutilizada por mais três vezes. Descarte qualquer porção não utilizada após seis meses (ou 25% do prazo de validade do DFD, o que for menor; fornecer a data). Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 26.4

CASO: Florence Thompson é uma paciente de 64 anos que pesa 66,22 kg e tem 1,65 m de altura e foi visitar o seu médico para seu *check-up* anual. Ela solicitou ao Dr. Shapiro para prescrever novamente a terapia de reposição estrogênica (TRE) para os sintomas vasomotores da menopausa. A Sra. Thompson fez uma histerectomia vaginal (ovário esquerdo intacto) aos 42 anos e relata que experimentou pela primeira vez os sintomas vasomotores da menopausa aos 53 anos. Naquela época, ela foi tratada com estrogênios equinos conjugados, 0,625 mg por dia. Em várias ocasiões, durante os 9 anos seguintes, ela tentou descontinuar o uso desse produto, mas os “calorões” sempre retornavam e eram problemáticos, especialmente porque incomodavam o seu sono. Aos 62 anos de idade, aposentou-se de seu trabalho em tempo integral e decidiu fazer um esforço maior para retirar a TRE, tendo em vista que estudos clínicos recomendam que essa terapia seja unicamente de curto prazo. Pouco tempo após a interrupção do tratamento, a Sra. Thompson começou a apresentar significativos “calorões” e sudorese várias vezes ao dia e durante a noite. Ela tentou algumas terapias alternativas, como a clonidina, porém sem sucesso. Ela diz que se sente infeliz e quer retomar a TRE. O Dr. Shapiro concorda, mas diz que agora prefere usar uma associação manipulada de biestrogênio*. A paciente não apresenta fatores de risco cardíaco: pressão arte-

* Embora o estriol seja um artigo oficial da USP e tenha sido bastante utilizado na manipulação, em janeiro de 2008, a FDA emitiu um parecer dizendo que as farmácias não podem manipular preparações contendo estriol, a menos que tenham recebido uma aprovação da FDA para um novo medicamento. O motivo é que o estriol não é uma substância aprovada pela FDA quanto à segurança e à eficácia. Essa ação foi contestada por várias organizações de manipulação, assim, verifique o *status* legal atual desse fármaco antes de usá-lo na manipulação.

rial 117/75, perfil lipídico/colesterol ideal, sem história de tabagismo ou diabetes, exercícios diários, peso moderado. O médico lhe disse para tomar uma dose baixa (80 mg) diária de ácido acetilsalicílico para profilaxia de coágulos sanguíneos e continuar sua rotina de autoexame das mamas e mamografia anual.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
R #	123881
NOME	Florence Thompson
DATA	00/00/00
ENDEREÇO	Wausau Court, 3075
R Para 50 cápsulas: <div style="margin-left: 150px;"> Estradiol 0,025 g Estriol 0,1 g Óleo de amendoim qs para 10 mL M. et div. Dispensar 30 cápsulas </div>	
J. Hutter 00/00/00	
Posologia: uma cápsula via oral por dia.	
Reutilização da prescrição:	2
Dr.	K. W. Shapiro
DEA Nº	

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Estriol 2 mg e Estradiol 500 µg, cápsulas orais

QUANTIDADE: 30 (mais 20 extras para compensar perdas na manipulação)

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: CP004

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Reposição estrogênica

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Descrição física	Solubilidade	Comparação de doses		Uso na prescrição
				Dada	Usual	
Estradiol	25 mg	Pó branco cristalino	Praticamente insol. em água; solúvel em álcool; ligeiramente solúvel em óleo vegetal	500 µg diários	500 µg a 2 mg diário	Terapia de reposição de estrogênio
Estriol	100 mg	Pó branco cristalino	Insolúvel em água; pouco solúvel em álcool; solúvel em óleo vegetal	2 mg quatro vezes ao dia	2 mg qd	Terapia de reposição de estrogênio
Óleo de amendoim	qs para 10 mL	Líquido oleoso amarelo pálido	Imiscível com água; muito pouco solúvel em álcool	—	—	Solvente, veículo

COMPATIBILIDADE-ESTABILIDADE: Todos os ingredientes dessa formulação são relatados como sendo compatíveis e estáveis quando em uma forma farmacêutica lipídica não aquosa (19). Produtos comerciais do estradiol estão disponíveis em várias formas farmacêuticas com prazos e validade de pelo menos dois anos.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia da USP do estriol recomenda o armazenamento em um recipiente hermético, e a monografia do estradiol recomenda o armazenamento em um recipiente hermético e resistente à luz (16). Acondicione em frascos herméticos de cor âmbar. Para minimizar possíveis vazamentos de óleo a partir das cápsulas e para aumentar a estabilidade, armazene no refrigerador.

PRAZO DE VALIDADE: Um prazo de validade de seis meses é recomendado para duas preparações semelhantes manipuladas que são descritas no *International Journal of Pharmaceutical Compounding* (18) e na *Allen's Compounded Formulation* (19), mas dados de estabilidade não são fornecidos. Use um prazo de validade de seis meses, conforme especificado no Capítulo (795) da USP para líquidos não aquosos preparados com ingredientes USP (17).

CÁLCULOS

Dose/concentração

Estriol: 100 mg/ 50 cápsulas = 2 mg/cápsula: ok

Estradiol 25 mg/ 50 cápsulas = 0,5 mg/cápsula = 500 µg/cápsulas: ok

Quantidade dos ingredientes: Este exemplo pressupõe o uso de uma balança eletrônica com uma QMP de 20 mg. Devido à pequena quantidade das substâncias ativas e às limitações de sensibilidade da balança, a quantidade total de 50 cápsulas é preparada. O excesso, após 30 cápsulas terem sido preenchidas, é descartado.

Estradiol: 0,025g = 25 mg Estriol: 0,1 g = 100 mg

Óleo de amendoim:

Volume: Assuma um volume de 10 mL para o óleo e um volume de pó igual a zero para o estradiol e estriol, devido à pequena quantidade destes.

Massa: a densidade do óleo de amendoim é de 0,919 g/mL. Sua massa pode ser calculada:

$$\frac{1 \text{ mL de óleo de amendoim}}{0,919 \text{ g de óleo de amendoim}} = \frac{10 \text{ mL de óleo de amendoim}}{x \text{ g de óleo de amendoim}}; x = 9,19 \text{ g de óleo de amendoim}$$

Massa total do conteúdo da cápsula:

9,19 g de óleo de amendoim

0,1 g de estriol

0,025 g de Estradiol

9,315 g

Massa por cápsula: 9,315 g/ 50 cápsulas = 0,186 g/cápsula

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise as fichas de segurança para todos os componentes. Vista um jaleco limpo, use luvas descartáveis e uma máscara aprovada pelo National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Evite a inalação dos pós.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Todas as pesagens são feitas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 100 mg de estriol e 25 mg de estradiol. Coloque os pós em um gral de vidro e adicione cerca de 6 mL de óleo de amendoim lentamente com trituração para formar uma pasta uniforme. Transfira a mistura para uma proveta graduada e adicione óleo de amendoim até 10 mL. Use parte do óleo para lavar o gral garantindo assim a transferência completa da mistura. Agite a mistura com cuidado usando um bastão de vidro. Coloque a proveta contendo a mistura manipulada em um refrigerador por cerca de 1 hora até aumentar a viscosidade do óleo; isso retardará a sedimentação das partículas e garantirá a obtenção de uma suspensão mais uniforme. Usando um suporte improvisado ou suporte para cápsulas, coloque o corpo de um invólucro verde nº 1 com fechamento *snap-fit* em balança eletrônica e tare a balança (veja a foto "preenchimento de cápsulas com ingredientes líquidos", neste capítulo). Remova a suspensão manipulada do refrigerador e agite com um bastão de vidro. Com auxílio de uma seringa, retire 1 mL mistura de estrogênios. Coloque 186 mg da suspensão em cada um dos corpos dos invólucros, utilizando o leitor digital da balança para determinar a massa desejada. Recoloque as tampas dos invólucros e feche-as no local. Acondicione as cápsulas em um frasco âmbar com fechamento resistente à abertura por crianças, rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: O óleo nas cápsulas aparece como um líquido de cor amarela com uma pequena quantidade de partículas finamente divididas em suspensão. As cápsulas de gelatina nº 1 de cor verde estão preenchidas até aproximadamente a metade do seu volume.

CONTROLE DE QUALIDADE: Pese individualmente cada cápsula que deve conter 186 mg de suspensão oleosa; cada uma deve ser inspecionada para garantir que a tampa esteja bem firme no lugar.

FORMULAÇÃO PADRÃO PREPARADA POR: Julie Hutter, Farmacêutica

VERIFICADO POR: Ted Fifrick, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Estriol 2 mg e estradiol 500 µg, cápsulas orais

QUANTIDADE: 30 (mais 20 extras)

DATA DE PREPARO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

DADOS DA FORMULAÇÃO ID: CP004

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123881

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Nº do lote fabricado	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Estradiol	25 mg	JET Labs XY 1133	mês/ano	bjf	jh
Estriol	100 mg	BJF Generics XY 1134	mês/ano	bjf	jh
Óleo de amendoim	qs até 10 mL	JET Labs XY 1135	mês/ano	bjf	jh

DADOS DE CONTROLE DE QUALIDADE: O óleo nas cápsulas tem cor amarelada. As cápsulas de gelatina verdes de tamanho nº 1 estão cheias até aproximadamente a metade. Cada cápsula é pesada individualmente para conter 186 mg de suspensão oleosa. Cada uma das cápsulas foi inspecionada para garantir que estejam bem fechadas. (O documento de registro também pode conter uma tabela semelhante àquela demonstrada nos Exemplos de Prescrição 26.1 e 26.3, com massa da cápsula peso/massa do invólucro das cápsulas/massa do conteúdo líquido.)

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

Rx 123881

Florence Thompson

Tome uma cápsula por dia.

Estradiol 500 µg, estriol 2 mg, cápsulas orais

Mfg: manipulada

Reutilização da prescrição: 2

Farmacêutico: JH

Data: 00/00/00

Dr. K. W. Shapiro

Quantidade: 30 cápsulas

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: Armazenar sob refrigeração. Este medicamento foi manipulado para você em nossa farmácia segundo a orientação de seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Thompson. Eu sou a sua farmacêutica, Julie Hutter. Você está tomando outros medicamentos prescritos ou de venda livre? Você tem alergia a amendoim, óleo de amendoim ou algum medicamento? O que o Dr. Shapiro disse a você sobre esse medicamento? Este é um medicamento para reposição de estrogênios. Você deve tomar uma cápsula por via oral, diariamente. Eu soube que antigamente você tomava comprimidos de estrogênios, e esse medicamento tem efeitos similares. Você deve relatar ao Dr. Shapiro a resposta a esse medicamento, assim como o aparecimento de efeitos colaterais; algumas doses necessitam ser ajustadas para a obtenção do máximo de benefício. Visto que se trata de uma formulação personalizada, nós podemos facilmente ajustar a dose. As cápsulas devem ser armazenadas no refrigerador. Descarte as cápsulas não usadas após 6 meses (fornecer a data). Essa prescrição pode ser reutilizada duas vezes. Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 26.5

CASO: David Brawn pesa 19,05 kg, mede 1,11 m, tem 5 anos de idade e está no jardim de infância. Sua professora, a Sra. Felz, notou que David tem breves episódios de olhar fixo, várias vezes por dia. Apesar de cada período ser muito curto (menos de 10 segundos), a criança parece não se lembrar do que aconteceu durante esse período. Sua pediatra, Dra. Patsy Heider, diagnosticou como crises de ausência simples, e isso foi confirmado por um eletroencefalograma. David começou a tomar o xarope de etossuximida, 125 mg/2,5 mL duas vezes ao dia, e a dose foi aumentada gradualmente até alcançar 250 mg, duas vezes ao dia. As concentrações séricas alcançaram valores normais a altos, dentro da faixa terapêutica, e por isso a Dra. Heider não quer aumentar mais a dose. Devido aos episódios de ausência de David não terem sido adequadamente controlados, o ácido valproico foi adicionado ao regime terapêutico, mas David não tolerou o medicamento muito bem. A Dra. Heider agora quer tentar clonazepam. A dose inicial de clonazepam para crianças é de 0,01 mg a 0,03 mg/kg/dia. Em consulta com o farmacêutico John Dopp, a médica receitou clonazepam 0,1 mg em uma base de pastilhas de chocolate. David receberá uma dose inicial será de 0,1 mg. (Ver os cálculos de dose no *Master Compounding Formulation Record*.) O farmacêutico dispensará pastilhas suficientes para seis dias; ele e o Dr. Heider farão uma avaliação preliminar da situação clínica para o ajuste de dose após três dias.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
R #	123835
NOME	David Brawn
DATA	00/00/00
ENDEREÇO	Estrada Hyde Park, 1399
R	Clonazepam 0,1 mg Base de pastilha de chocolate qs Dispensar #12 pastilhas de chocolate
	J. Dopp 00/00/00
Posologia: tomar uma pastilha duas vezes ao dia para os episódios de ausência	
	1" vermelho C
Reutilização da prescrição: 1	Dr. Patsy Heider
	DEA Nº AH3932464

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Clonazepam 0,1 mg, pastilhas orais**QUANTIDADE:** 12 (mais duas extras para compensar as perdas na manipulação)**REGISTRO DA FORMULAÇÃO:** LZ001**USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA:** Episódios de ausência**VIA DE ADMINISTRAÇÃO:** Oral

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Descrição física	Solubilidade	Comparação de doses		Uso na prescrição
				Dada	Usual	
Clonazepam comprimidos de 1 mg	1,4 mg em 126 mg de pó obtido a partir dos comprimidos	Comprimidos azuis com "K" marcado no centro e Klonopin e 1 mg impressos	Muito solúvel em água; solúvel em álcool;	0,1 mg 2 × ao dia	0,1 a 0,3 mg 2 × ao dia	Episódios de ausência
Base para pastilha de chocolate feita em:	27,874 g		Imiscível em água e álcool	—	—	Base edulcorada e flavorizada
Chocolate	30 g	Material semissólido marrom	Imiscível em água e álcool	—	—	Base edulcorada e flavorizada
Óleo de milho	10 g	Líquido oleoso amarelo	Imiscível em água e álcool	—	—	Ajuste do ponto de fusão e viscosidade

COMPATIBILIDADE–ESTABILIDADE: Como é uma forma farmacêutica sólida, o clonazepam em comprimidos industrializados é estável. A incorporação dos comprimidos triturados ao chocolate fundido não deve apresentar problemas de compatibilidade ou estabilidade. A incorporação de comprimidos triturados de clonazepam em diversos veículos para suspensão tem sido estudada, e não ocorreram perdas significativas de fármaco durante o período de 60 dias de estudo (20).

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia da USP para comprimidos de clonazepam recomenda o acondicionamento em um recipiente hermético resistente à luz e armazenamento à temperatura ambiente (16); no entanto, essa pastilha macia de chocolate deve ser armazenada em congelador. Cada uma das pastilhas deve ser acondicionada individualmente em sacos de polietileno com fecho zíper e, em seguida, colocadas em um frasco hermético de cor âmbar.

PRAZO DE VALIDADE: Devido à fonte do fármaco ser comprimidos industrializados, use o prazo de validade recomendado, conforme especificado no Capítulo <795> da USP para as formulações sólidas preparadas a partir de fármacos contidos em medicamentos fabricados: não mais que 25% do tempo restante do prazo de validade do produto ou seis meses, o que ocorrer primeiro (17).

CÁLCULOS

Dose/concentração

Dose pediátrica inicial: 0,01 a 0,03 mg/kg/dia

$$\text{Peso do paciente (em kg): } \frac{42 \text{ lb}}{2,2 \text{ lb/kg}} = 19,1 \text{ kg}$$

$$\text{Dose (em mg): } \left(\frac{0,01 \text{ mg} - 0,03 \text{ mg}}{\text{kg/dia}} \right) \left(\frac{19,1 \text{ kg}}{1} \right) = 0,191 \text{ mg a } 0,573 \text{ mg/dia}$$

Se forem administradas duas doses diárias, a dose será de 0,095–0,287 mg, ou 0,1–0,3 mg. Para essa prescrição, a dose por pastilha será de 0,1 mg.

Quantidade dos ingredientes: Cálculos para 14 pastilhas, incluindo duas doses extras.

Clonazepam: $0,1 \text{ mg/dose} \times 14 \text{ doses} = 1,4 \text{ mg}$

O clonazepam está disponível em comprimidos de 1 mg, cada um pesando 90 mg. Dois comprimidos serão necessários para 1,4 mg de clonazepam. A quantidade de pó obtida a partir dos comprimidos triturados é calculada como sendo:

$$\frac{1 \text{ mg de clonazepam}}{90 \text{ mg de comprimido em pó}} = \frac{1,4 \text{ mg de clonazepam}}{x \text{ mg de comprimido em pó}}; x = 126 \text{ mg de comprimido em pó}$$

Base: a formulação dessa base é constituída de 30 g de chocolate fundido e 10 g de óleo de milho. A base é preparada primeiro e, em seguida, a quantidade desejada de base é pesada. As pastilhas são preparadas de modo a pesarem 2 g cada.

Massa total da pastilha: $2 \text{ g/pastilha} \times 14 \text{ pastilhas} = 28 \text{ g}$

Base: $28 \text{ g} - 0,126 \text{ g do pó obtido a partir dos comprimidos triturados de clonazepam} = 27,874 \text{ g de base de chocolate}$

Como o clonazepam é uma substância controlada, devemos considerar a quantidade dispensada e descartada ou perdida ao preparar as duas doses extras.

Quantidade usada: $2 \times 1 \text{ mg/comprimido} = 2 \text{ mg}$

Quantidade dispensada: $0,1 \text{ mg/pastilha} \times 12 \text{ pastilhas} = 1,2 \text{ mg}$

Quantidade descartada: $2 \text{ mg} - 1,2 \text{ mg} = 0,8 \text{ mg}$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Vista um jaleco limpo e use luvas descartáveis.

EQUIPAMENTOS: Todas as pesagens são feitas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: A massa do comprimido de clonazepam 1 mg foi previamente determinada como sendo 90 mg. Dois comprimidos são colocados em um gral e triturados até a obtenção de um pó muito fino. Pese 126 mg desse pó. Prepare a base de pastilha de chocolate pela fusão de 30 g de chocolate junto com 10 g de óleo de milho. Em uma balança, tare a massa de um béquer de 150 mL e adicione a base de chocolate fundida até obter uma massa de 27,874 g. Transfira os 126 mg do pó contendo o clonazepam para o béquer contendo a base de chocolate fundido e agite para misturar. Coloque um molde de pastilha em um pedaço de papel de pesagem na balança e tare esse peso. Verta a base fundida contendo o fármaco para as cavidades do molde até obter uma massa de 2 g. Quando todas as 12 pastilhas tiverem sido preparadas, coloque o molde no refrigerador para esfriar e solidificar. Quando estiverem sólidas, retire-as do molde com auxílio de uma espátula de níquel. Coloque cada uma das pastilhas em um saco de polietileno pequeno com fecho zíper e acondicione os sacos em um frasco âmbar. Rotule e dispense. As pastilhas ficam melhores quando guardadas no refrigerador.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: As pastilhas de chocolate apresentam cor marrom e superfície lisa. Apresentam o formato de um disco redondo com um diâmetro de 2,5 cm e tamanho uniforme com uma profundidade de 0,5 cm.

CONTROLE DE QUALIDADE: Para confirmar a adequação do tamanho da pastilha para essa massa, a densidade específica aproximada da base de chocolate foi calculada, considerando as massas do chocolate (0,75) e do óleo de milho (0,25) e suas respectivas densidades específicas de 0,861 e 0,915 ($= 0,874 \text{ g/cm}^3$). Esse valor foi multiplicado pelo volume calculado de uma pastilha redonda com um diâmetro de 2,5 cm e altura de 0,5 cm: $\text{volume} \times \text{densidade} = \pi r^2 h \times d = 3,14 \times (1,25 \text{ cm})^2 \times 0,5 \text{ cm} \times 0,874 \text{ g/cm}^3 = 2,14 \text{ g}$. A massa teórica de 2,14 g é aproxima da massa real de 2 g. Cada pastilha deve ser pesada individualmente para conter $2 \text{ g} \pm 10\%$. Descarte e refaça as pastilhas que estiverem fora desse limite.

FORMULAÇÃO PADRÃO PREPARADA POR: John Dopp, Farmacêutico

VERIFICADO POR: David Albers, RPh, PhD

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Clonazepam 0,1 mg, pastilhas orais**QUANTIDADE:** 12 (mais duas extras)**DATA DE PREPARAÇÃO:** dia/mês/ano**PRAZO DE VALIDADE:** dia/mês/ano**Nº DE CONTROLE
DA PRESCRIÇÃO:** 123835**REGISTRO DA
FORMULAÇÃO:** LZ001

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Nº do lote fabricado	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Clonazepam comprimidos de 1 mg	1,4 mg em 126 mg do pó dos comprimidos	JET Labs XY 1175	mês/ano	bjf	jd
Base de pastilha de chocolate preparada a partir:	27,874 g				
Chocolate	30 g	Evon T54H	mês/ano	bjf	jd
Óleo de milho	10 g	Westle BR72	mês/ano	bjf	jd

DADOS DE CONTROLE DE QUALIDADE: as pastilhas de chocolate apresentam cor marrom e superfície lisa. Cada pastilha apresenta o formato de um disco redondo com um diâmetro de 2,5 cm, tamanho uniforme e profundidade de 0,5 cm. Elas são pesadas individualmente para conter $2\text{ g} \pm 10\%$ do material total. Massas das pastilhas: 1,975, 2,086, 2,135, 1,947, 1,978, 2,036, 2,106, 2,089, 1,988, 1,964, 2,058 e 1,939.

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123822

Farmacêutico: JD

Data: 00/00/00

David Brawn

Dra. Patsy Heider

Tome uma pastilha duas vezes ao dia, para os episódios de ausência

Clonazepam 0,1 mg, pastilhas orais

Produto manipulado

Quantidade: 12 pastilhas

Reutilização da prescrição: 1

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: armazenar em refrigerador. Manter fora do alcance de crianças. Este medicamento foi manipulado para você em nossa farmácia segundo as orientações dadas pelo seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Brawn. Eu sou o seu farmacêutico, John Dopp, e tenho a receita pronta de David. Seu filho tem alguma alergia a medicamentos? Sei que ele toma etossuximida para os episódios de ausência, mas ele está tomando algum outro medicamento prescrito ou de venda livre? O que a Dra. Heider disse sobre o medicamento? Essas são as pastilhas de chocolate de clonazepam que foram manipuladas na nossa farmácia. Espero que David goste de chocolate. Esperamos que este medicamento proporcione um controle mais completo dos episódios de ausência de David. Ele deve chupar uma pastilha, duas vezes ao dia. Esse medicamento pode deixá-lo sonolento, principalmente nos primeiros dias até seu organismo se acostumar à medicação. Seria melhor iniciar

a medicação no fim de semana para que isso tenha um impacto mínimo na escola e você possa monitorar os efeitos com mais facilidade. Se a sonolência persistir ou atrapalhar o desempenho na escola, contate a Dra. Heider. Caso David tenha algum problema estomacal com essas pastilhas, dê as doses com alimentos ou leite. Eu compreendo que a Dra. Heider queira que você entre em contato com ela em três dias para verificar como as coisas estão indo, para que eu e ela possamos ajustar a dose. Essas pastilhas são moles, então guarde-as no refrigerador para facilitar o manuseio. Certifique-se de mantê-las fora do alcance de crianças, isso é muito importante, uma vez que podem ser confundidas com doces. Descarte qualquer conteúdo não utilizado após seis meses (ou conforme a regra dos 25%, o que ocorrer primeiro). A prescrição pode ser utilizada mais uma vez. A senhora tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 26.6

CASO: Sarah Davis é uma menina de 2 anos que pesa 12,25 kg, mede 86,36 cm de altura e recentemente se recuperou de uma pneumonia aguda. Ela foi tratada com Vantin (Cefpodoxima proxetil) 100 mg, a cada 12 horas, durante 14 dias. Como resultado de seu tratamento com esse antibiótico de amplo espectro, ela desenvolveu *Candidiasis albicans* oral (sapinhos). Devido a sua idade e ao fato de que ela acabou de se recuperar de uma doença grave, a Dra. Heider decidiu tratar a infecção fúngica com picolés de nistatina sabor cereja, que são manipulados pelo farmacêutico Lloyd Thompson, na Farmácia Prática. Sarah não tem outros problemas médicos e não está usando qualquer medicamento prescrito ou de venda livre.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335		
		R # 123865
NOME	Sarah Davis	DATA 00/00/00
ENDEREÇO	Rd. Rococo Norte, 2227	
R	Nistatina	2,000,000 unidades
	Solução de sorbitol 70% USP	10 mL
	Xarope NF	30 mL
	Flavorizante de cereja concentrado	qs
	Água purificada	qs ad 100 mL
	Faça 10 picolés	
		L. Thompson 00/00/00
Posologia: comer um picolé a cada 8 horas para sapinhos.		
Reutilização da prescrição:	2	Dr. Patsy Heider
	DEA Nº	

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Nistatina 2,000,000 unidades, picolés
QUANTIDADE: 10
USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Candidíase oral

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: LZ002
VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Descrição física	Solubilidade	Dose de comparação		Uso na prescrição
				Dada	Usual	
Pó de nistatina 6.050 unidades/mg	2.000.000 unidades, 330 mg*	Pó amarelo-claro	4 mg/mL em água; 1,2 mg/mL em álcool	2.000.000 unidades a cada 8 h	200.000 a 400.000 unidades a cada 8 h	Antifúngico
Solução de sorbitol 70%	10 mL	Líquido viscoso incolor	Miscível em água	—	—	Veículo, agente de suspensão, edulcorante
Xarope NF	30 mL	Líquido viscoso incolor	Miscível em água	—	—	Veículo adoçante
Flavorizante de cereja concentrado	10 gotas	Líquido incolor	Miscível em água	—	—	Flavorizante
Água purificada	qsp 100 mL	Líquido claro incolor	—	—	—	Veículo

* Verifique a potência no frasco do pó de nistatina a ser utilizado nessa preparação, pois a massa calculada é de um lote que possui 6.050 unidades/mg. Faça ajustes na massa conforme necessário.

COMPATIBILIDADE-ESTABILIDADE: A nistatina apresenta alguns problemas quanto a sua estabilidade, que são descritos na monografia da nistatina *no Trissel's Stability of Compounded Formulations* (21). Xaropes flavorizados com pH baixo (p. ex., 2–4) devem ser evitados como veículos de manipulação, pois o baixo pH é desfavorável à estabilidade da nistatina; a faixa de pH das formulações de Nistatina USP é 4,5 a 7,0. O pH 5,0 medido da preparação prescrita é aceitável. Um concentrado de flavorizante que não altere o pH pode ser adicionado para melhorar o sabor. A monografia da nistatina da 11ª edição do *The Merck Index* afirma que as soluções aquosas e suspensões de nistatina começam a perder a atividade logo após o preparo. Suspensões que foram testadas em temperaturas elevadas demonstraram ser mais estáveis em pH 7,0 e em meios levemente alcalinos. Elas foram instáveis em pH 2 ou menor e pH 9 ou maior. Uma formulação semelhante a essa prescrição foi descrita em um artigo do Hospital Pharmacy, no qual o fabricante do medicamento, Squibb, sugeriu um prazo de validade de dois meses para essa preparação (22).

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: As monografias USP para nistatina, pastilhas de nistatina e suspensão oral de nistatina recomendam o acondicionamento em recipientes herméticos e resistentes à luz (16); portanto, coloque cada picolé em um saco de polietileno com fecho zíper e os sacos em um recipiente hermético âmbar ou opaco. O pó de nistatina contém no rótulo a informação de que ele deve ser armazenado no refrigerador, mas como ele é uma forma farmacêutica picolé, armazene no freezer.

PRAZO DE VALIDADE: Com base na informação anterior, use um prazo de validade de 30 dias.

CÁLCULOS

Dose/concentração: Nistatina: 2.000.000 unidades ÷ 10 doses = 200.000 unidades/dose: ok

Quantidades: A nistatina em pó foi obtida de JET Labs; o Lote XY1178 contém 6.050 unidades/mg, assim a massa de pó necessária para a prescrição é calculada:

$$\frac{6.050 \text{ unid. nistatina}}{\text{mg nistatina}} = \frac{2.000.000 \text{ unid. nistatina}}{x \text{ mg nistatina}} ; x = 330 \text{ mg nistatina}$$

Para determinar se a preparação é uma solução ou suspensão, verifique a solubilidade da nistatina em solução aquosa (determinada como 4 mg/mL) e calcule a quantidade de água necessária para dissolver os 330 mg de nistatina:

$$\frac{4 \text{ mg nistatina}}{\text{mL água}} = \frac{330 \text{ mg nistatina}}{x \text{ mL água}}; x = 82,5 \text{ mL água}$$

Essa preparação será uma solução.

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco limpo e use luvas descartáveis. Evite a inalação do pó de nistatina.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Gral de vidro; todas as pesagens são feitas em uma balança de torção Classe III.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 330 mg (2.000.000 unidades) de nistatina pó. Em uma proveta de 50 mL, meça 30 mL de Xarope NF e em outra de 10 mL, meça 10 mL de solução de sorbitol 70%. Coloque a nistatina em um gral de vidro e adicione a solução de sorbitol 70%, triture bem. Acrescente o Xarope de NF em porções com trituração. Usando uma proveta de 100 mL, meça aproximadamente 55 mL de água purificada. Lentamente, adicione a água ao gral com trituração. Parte da água pode ser usada, se necessário, para lavar as provetas utilizadas para o xarope e a solução de sorbitol e adicionar o líquido ao gral. Agite para misturar bem e, seguida, verta a solução em uma proveta de 100 mL, verificando que o volume esteja em aproximadamente 95 mL. Usando água purificada, complete o volume para 100 mL. Usando um bastão de vidro, misture bem. Meça e registre o pH da solução utilizando um medidor portátil de pH. Usando uma seringa descartável, meça 10 mL do líquido e verta em cada uma das cavidades de uma forma de gelo. Coloque no congelador. Quando os picolés estiverem semissólidos, insira um palito em cada um. Coloque a forma de gelo de volta ao congelador; quando os picolés estiverem congelados, retire-os da forma e acondicione-os em um saco de polietileno com fecho de zíper e coloque os sacos em um frasco opaco ou âmbar hermético, rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: Os picolés têm a aparência de cubos de gelo com uma cor amarelo-pálida, ligeiramente opaca.

CONTROLE DE QUALIDADE: Todos são uniformes com profundidade de 1,5 cm e cada um foi individualmente medido para conter 10 mL de líquido. Medir o pH com um medidor portátil de pH: pH = 5.

FORMULAÇÃO PADRÃO PREPARADA POR: Lloyd Thompson, RPh

VERIFICADO POR: John Albers, Farmacêutico

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Nistatina 200.000 unidades, picolés
QUANTIDADE: 10 **DATA DE PREPARAÇÃO:** dia/mês/ano **PRAZO DE VALIDADE:** dia/mês/ano
REGISTRO DA FORMULAÇÃO: LZ 002 **NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO:** 123865

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Nº do lote	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Pó de nistatina 6.050 unidades/mg	2.000.000 unidades 330 mg	JET Labs XY 1178	mês/ano	bjf	lt
Solução de sorbitol 70%	10 mL	JET Labs XY 1179	mês/ano	bjf	lt
Xarope NF	30 mL	JET Labs XY 1180	mês/ano	bjf	lt
Flavorizante de cereja concentrado	10 gotas	JET Labs XZ 2096	mês/ano	bjf	lt
Água purificada	qs ad 100 mL	Sweet Springs AL 0529	mês/ano	bjf	lt

DADOS DE CONTROLE DE QUALIDADE: os picolés aparecem como cubos de gelo com uma cor amarelo-pálida, ligeiramente opaca. Todos são uniformes com profundidade de 1,5 cm e cada um foi individualmente medido para conter 10 mL de líquido. O pH foi medido utilizando um medidor portátil de pH: pH = 5.

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123865

Sarah Davis

Farmacêutico: LT

Data: 00/00/00

Dr. Patsy Heider

Chupar um picolé a cada 8 horas para sapinhos

Nistatina 200.000 unidades, picolé

Produto manipulado

Quantidade: 10 picolés

Reutilização da prescrição: 2

Descartar após: Fornecer a data

Rótulos auxiliares: mantenha fora do alcance de crianças. Armazenar no congelador. Este medicamento foi manipulado para você em nossa farmácia segundo a orientação de seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Davis. Eu sou o seu farmacêutico, Lloyd Thompson. A Sarah tem alergia a medicamentos? Ela está tomando algum outro medicamento? O que você sabe sobre esse medicamento? Que tipo de instruções a Dra. Heider lhe forneceu sobre a utilização dessa medicação? Eles são picolés de nistatina para tratar a candidíase oral de Sarah. Você deve dar para ela um picolé a cada 8 horas. Eles foram edulcorados e aromatizados com cereja, por isso, acredito que a Sarah irá gostar do sabor; qualquer gosto desagradável é geralmente mascarado pelo frio, pois os picolés tendem a entorpecer o paladar. Se a senhora acha que ela prefere um sabor diferente, avise-nos, pois podemos fazer esses picolés com qualquer sabor. Caso a nistatina não ajude na infecção oral ou a situação se agravar, entre em contato com a Dra. Heider. Armazene os picolés no congelador e

não se esqueça de mantê-los fora do alcance de crianças. Isso é muito importante, pois é um produto tentador para uma criança. Descarte qualquer conteúdo não utilizado após um mês. A prescrição pode ser utilizada duas vezes. Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 26.7

CASO: Janet Riemenschneider é uma paciente de 60 anos que pesa 68,04 kg, mede 1,70 m de altura e recebeu diagnóstico de câncer de mama. Ela está prestes a começar o clássico regime terapêutico para o câncer de mama "CMF" (ciclofosfamida, metotrexato, fluoruracila). Como este regime provoca vômitos intensos, muitas vezes com início tardio para maioria dos pacientes, o Dr. Ashman quer prevenir essa reação adversa. Ele receitou ondansetrona 24 mg via oral, para ser tomado 30 minutos antes da administração intravenosa (IV) de metotrexato e fluoruracila nos dias 1 e 8 de cada ciclo, seguidos de 8 mg via oral, duas vezes ao dia, por três dias (23). Como adjuvante à terapia antiemética, Dr. Ashman prescreveu pastilhas antieméticas contendo a associação ABH (Ativan, Benadryl, Haldol). A Sra. Riemenschneider deve chupar uma pastilha de ondansetrona 30 minutos antes da terapia IV e, após, uma pastilha a cada 8 horas dos dias 1 a 14 de cada ciclo, enquanto estiver tomando ciclofosfamida oral. A associação dos fármacos na fórmula de pastilhas funciona bem para prevenir náuseas e vômitos e também oferece alguns benefícios antieméticos, ansiolíticos e sedativos.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS		
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706		
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335		
	R #	123834
NOME	Janet Riemenschneider	DATA 00/00/00
ENDEREÇO	St. Enurese, 187	
R	Lorazepam	24 mg
	Difenidramina HCl	600 mg
	Haloperidol	96 mg
	Goma arábica	1,65 g
	Sacarose	21,63 g
	Flavorizante	qs
	Água purificada	qs
	S. White 00/00/00	
	Faça 24 pastilhas	
	1" Red C	
	Posologia: chupar uma pastilha 30 minutos antes da quimioterapia IV; então uma a cada 8 horas se necessário nos 14 dias de terapia com ciclofosfamida oral.	
Reutilização da prescrição:	2	Dr. Linus Ashman
	DEA N°	AA4436677

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: lorazepam 1 mg, difenidramina 25 mg e haloperidol 4 mg, pastilhas orais

QUANTIDADE: 24 (mais duas extras para compensar as perdas na manipulação).

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Antiemético

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: LZ003

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Descrição física	Solubilidade	Comparação entre as doses		Uso na prescrição
				Dada	Usual	
Lorazepam comprimidos de 2mg	26 mg do fármaco, 13 comprimidos	Comprimidos brancos Mylan 457	Insol. em água, levemente solúvel em álcool	1 mg a cada 8 h	2 a 6 mg/dia	Antiemético e sedativo
Difenidramina HCl	650 mg	Pó branco	1 g/1 mL água, 2 mL de álcool	25 mg a cada 8 h	25 a 50 mg a cada 8 h	Antiemético e sedativo
Haloperidol comprimidos de 5 e 2 mg	104 mg do fármaco 20 × 5 mg, 2 × 2 mg	5 mg –Mylan 327 laranja; 2 mg – Mylan 214 laranja	1 g/78 mL de água fria	4 mg a cada 8 h	0,5 a 5 mg a cada 8 h	Antiemético; tranquilizante
Goma arábica	1,788 g	Pó castanho-amarelado	Sol. em água, insol. em álcool	—	—	Aglutinante
Sacarose	23,433 g	Pó branco	Sol. em água	—	—	Veículo adoçante
Flavorizante de laranja	5 gotas	Líquido amarelo-claro	Mis. em água, álcool	—	—	Flavorizante
Água purificada	2,5 mL	Líquido claro incolor	—	—	—	Veículo, agente umectante

COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE: Todos os ingredientes dessa preparação devem ser bastante estáveis quando em uma forma farmacêutica sólida. As letras ABH representam Ativan (lorazepam), Benadryl (difenidramina HCl) e Haldol (haloperidol). A fórmula utilizada aqui é dada no *International Journal of Pharmaceutical Compounding*; porém, o artigo afirmou que nenhum estudo de estabilidade foi relatado sobre essa formulação específica (24).

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia da USP para cápsulas de difenidramina HCl recomenda o acondicionamento em um recipiente hermético, mas as monografias tanto para comprimidos de lorazepam e de haloperidol recomendam recipiente hermético e resistente à luz (16). Acondicione cada pastilha em um pequeno saco com fecho de zíper e ponha os sacos em um frasco âmbar, resistente à abertura por crianças.

PRAZO DE VALIDADE: Visto que foi adicionado água à preparação, o uso de um conservante com prazo de validade de 14 dias é necessário, conforme especificado no Capítulo 795 para formulações contendo água (17). Se o paciente necessitar de uma flexibilidade adicional, o prazo de validade pode ser estendido por 30 dias; tal procedimento decorre do Capítulo 795, orientações para “Outras formulações” (17).

CÁLCULOS

Dose/concentração:

Lorazepam: 24 mg/24 doses = 1 mg/dose: ok

Haloperidol: 96 mg/ 24 doses = 4 mg/dose: ok

Difenidramina HCl: 600 mg/24 doses = 25 mg/dose: ok

Quantidade de ingredientes

Os cálculos são para 26 pastilhas, incluindo duas unidades extras.

Lorazepam: $1 \text{ mg/dose} \times 26 \text{ doses} = 26 \text{ mg}$ necessários

Disponíveis como comprimidos de 2 mg; são necessários 13 comprimidos; massa de 13 comprimidos = 1.469 mg

Haloperidol: $4 \text{ mg/dose} \times 26 \text{ doses} = 104 \text{ mg}$ necessários

Comprimidos genéricos disponíveis com 0,5, 1, 2 e 5 mg. Usar 20 comprimidos de 5 mg e dois de 2 mg para ter os 104 mg necessários; massa desses comprimidos = 2.560 mg

Difenidramina HCl: $25 \text{ mg/dose} \times 26 \text{ doses} = 650 \text{ mg}$ necessários

Materiais da base de pastilhas: a fórmula da base para pastilhas é retirada do *International Journal of Pharmaceutical Compounding* (25).

Sacarose:

$$\frac{21,63 \text{ g sacarose}}{24 \text{ losangos}} = \frac{x \text{ g sacarose}}{26 \text{ losangos}}; x = 23,433 \text{ g sacarose}$$

Goma arábica:

$$\frac{1,65 \text{ g Acacia}}{24 \text{ losangos}} = \frac{x \text{ g Acacia}}{26 \text{ losangos}}; x = 1,788 \text{ g Acacia}$$

Peso total da pastilha

23,433 g de sacarose

1,469 g de lorazepam

2,560 g de haloperidol

1,788 g de acácia

0,650 g de difenidramina HCl

2,500 g de água purificada

32,400g

Massa por pastilha: $32,4 \text{ g}/26 \text{ pastilhas} = 1,246 \text{ g/pastilha}$

Como o lorazepam é uma substância controlada, devemos considerar a quantidade dispensada e descartada ao fazer as duas doses extras para compensar a perda na manipulação.

Quantidade utilizada: $13 \times 2 \text{ mg/comprimido} = 26 \text{ mg}$

Quantidade dispensada: $1 \text{ mg/pastilha} \times 24 \text{ pastilhas} = 24 \text{ mg}$

Quantidade descartada: $26 \text{ mg} \times 24 \text{ mg} = 2 \text{ mg}$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisite as fichas de segurança para todos os componentes secos. Vista um jaleco limpo e use luvas descartáveis.

EQUIPAMENTOS: Todas as pesagens são feitas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 650 mg de difenidramina HCl e coloque em um gral. Pese 13 comprimidos de lorazepam de 2 mg (1.469 mg). Triture os 13 comprimidos de lorazepam e adicione à difenidramina em porções; triture bem após cada adição. Separe 20 comprimidos de haloperidol de 5 mg e dois de 2 mg e pese-os (2.560 mg). Transfira-os para um gral, triture-os até obter um pó fino e adicione este pó à mistura de difenidramina e lorazepam, triture e misture bem. Pese 1,788 g de goma arábica e 23,433 g de sacarose. Coloque a goma arábica em um gral de vidro limpo e adicione 2,5 mL de água purificada e cinco gotas de flavorizante de laranja, então triture bem até formar uma mucilagem. Usando a diluição geométrica e espatulação, misture o açúcar em pó com os fármacos pulverizados e, em seguida, coloque o pó resultante em um tamis e tamise os pós sobre uma pedra de pomada. Aos poucos, junte a mistura de fármacos e de sacarose à mucilagem de goma arábica no gral. Triture e misture até obter uma forma sólida firme, porém maleável. Enrole a massa em forma cilíndrica em uma pedra de pomada de vidro. Usando uma lâmina limpa e uma régua, corte o cilindro em 24 pedaços iguais. Cada pastilha deve pesar aproximada-

mente 1,246 g; ajuste a massa das pastilhas quando necessário pela remoção ou adição de material. Coloque cada pastilha em um pequeno saco com fecho de zíper apropriado e coloque os sacos em um frasco âmbar resistente à abertura por crianças. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: As pastilhas têm cor amarela. Elas possuem a forma de moeda com um diâmetro de 1,5 cm e uma profundidade de 0,5 cm.

CONTROLE DE QUALIDADE: Pese as pastilhas individualmente; cada uma deve estar dentro do intervalo de $1,246 \pm 10\%$, ou 1,121 – 1,371 g. Ajuste ou descarte qualquer pastilha que esteja fora faixa permitida.

FÓRMULA PADRÃO POR: Slappy White, Farmacêutico

VERIFICADO POR: John Albers, Farmacêutico

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Lorazepam 1 mg, difenidramina 25 mg e haloperidol 4 mg, pastilhas orais

QUANTIDADE: 24

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: LZ 003

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123856

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Nº do lote fabricado	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Lorazepam comprimidos de 2 mg	26 mg do fármaco, 13 comprimidos	Mylan XY 1170	mês/ano	bfj	sw
Difenidramina HCl	650 mg	JET Labs XY 1171	mês/ano	bfj	sw
Haloperidol comprimidos de 5 e 2 mg	104 mg do fármaco: 20 × 5 mg, 2 × 2 mg	Mylan XY 1171	mês/ano	bfj	sw
Goma arábica	1,788 g	JET Labs XY 1186	mês/ano	bfj	sw
Sacarose	23,433 g	G & H M86J5	mês/ano	bfj	sw
Flavorizante de laranja	5 gotas	JET Labs XY 1184	mês/ano	bfj	sw
Água purificada	2,5 mL	Sweet Springs AL 0529	mês/ano	bfj	sw

DADOS DE CONTROLE DE QUALIDADE: As pastilhas têm cor amarela. Elas apresentam formato de uma moeda com um diâmetro de 1,5 mm e uma profundidade de 0,5 cm. As massas (em gramas) das pastilhas são: 1,133, 1,285, 1,309, 1,182, 1,240, 1,276, 1,225, 1,296, 1,347, 1,246, 1,168, 1,187, 1,249, 1,310, 1,356, 1,182, 1,193, 1,239, 1,221, 1,235, 1,176, 1,172, 1,242 e 1,252. Todas estão na faixa de $1,246 \pm 10\%$ (1,121 – 1,371 g).

RÓTULO

		
FARMÁCIA PRÁTICA		
RUA DOS PAPÉIS, 425		
TRITURADOR, CEP 53706		
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R 123856	Farmacêutico: S	Data: 00/00/00
Janet Riemenschneider		Dr. Linus Ashman
Chupar uma pastilha 30 minutos antes da sua quimioterapia IV, então, chupar uma pastilha a cada 8 horas, conforme necessário, para náuseas e vômitos durante os 14 dias de tratamento com ciclofosfamida oral.		
Lorazepam 1 mg, haloperidol 4 mg, difenidramina HCl 25 mg, pastilhas orais		
Produto Manipulado	Quantidade: 24 pastilhas	
Reutilização da prescrição: 2	Descartar após: fornecer a data	

Rótulos auxiliares: Rótulo de advertência quanto a possível sonolência e uso de álcool. Lei Federal proíbe a transferência do rótulo. Mantenha fora do alcance de crianças. Este medicamento foi manipulado para você em nossa farmácia segundo orientações de seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Riemenschneider. Eu sou seu farmacêutico, Slappy White. Você tem alguma alergia a medicamentos? Eu entendo que você está prestes a se submeter à quimioterapia. Você está tomando qualquer outra medicação? O que o Dr. Ashman disse sobre o medicamento? Essas pastilhas contêm uma associação de lorazepam, haloperidol e difenidramina, que foram recomendados por serem muito eficazes na prevenção de náuseas e vômitos, que frequentemente acompanham a quimioterapia. Você deve chupar uma pastilha cerca de 30 minutos antes da sua terapia anticâncer IV na clínica; após o procedimento chupe uma pastilha a cada 8 horas, conforme necessário, durante os 14 dias de terapia oral. Essas pastilhas provavelmente irão causar sonolência; portanto, não conduza ou faça qualquer atividade que requeira agilidade mental após ingeri-las. Isso significa que, no dia da sua consulta à clínica, você deve pedir a alguém que a leve à clínica. O Dr. Ashman também prescreveu um outro fármaco, a ondansetrona, que também é muito eficaz como antiemético. Eu tenho a receita pronta para você também. Se esses medicamentos não controlarem completamente a sua náusea, contate o Dr. Ashman ou a mim e vamos tentar alguma outra medicação. Além disso, se você observar movimentos descontrolados do corpo, quando usar os medicamentos, entre em contato com o Dr. Ashman imediatamente. Não beba álcool enquanto estiver tomando esse medicamento, pois isso irá aumentar a sonolência, talvez em um nível perigoso. Armazene esses fármacos no refrigerador, fora do alcance de crianças. Descarte qualquer medicamento não utilizado após duas semanas. Você pode utilizar essa receita mais duas vezes. Você tem alguma pergunta? Boa sorte com seu tratamento e ligue-me quando precisar, para que eu possa ajudá-la com seus medicamentos.

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 1151. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 616–625.
2. CDER Data Standards Manual. Rockville, MD: Food and Drug Administration, 2006: Data Element Name: Dosage Form, <http://www.fda.gov/cder/dsm/DRG/drg00201.htm>.
3. Miller RH. Tablets and pills. In: Martin EW, ed. Dispensing of medications, 7th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1971; 799.
4. Marshall K, Foster TS, Carlin HS, Williams RL. Development of a compendial taxonomy and glossary for pharmaceutical dosage forms. Pharmacopeial forum. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2003; 29(5).
5. Allen Jr. LV. Troches and lozenges. *Secundum Artem*, volume 4, number 2. Minneapolis: Paddock Laboratories, Inc.
6. Allen Jr. LV. Pharmaceutical compounding tips and hints. *Secundum Artem*, volume 5, número 12. Minneapolis: Paddock Laboratories, Inc.
7. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 905. 2002 USP 25/NF 20. Rockville, MD: Autor, 2001; 2082–2084.
8. Allen Jr. LV, ed. Tetracaine 20-mg lollipops. *IJPC* 1997; 1:112.
9. Allen Jr. LV, ed. Pediatric chocolate troche base. *IJPC* 1997; 1: 106.
10. Allen Jr. LV, ed. ABH soft troche base. *IJPC* 1997; 1:27.
11. Allen Jr. LV, ed. HDDM soft troche base. *IJPC* 1997; 1:30.
12. Allen Jr. LV, ed. Tetracycline compound troche. *IJPC* 1997; 2: 113.
13. Allen Jr. LV, ed. Pediatric chewable gummy gels. *IJPC* 1997; 1:107.
14. Sadik F. Tablets. In: King RE, ed. Dispensing of medications, 9th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 67.
15. Rudnic E, Schwartz JB. Oral solid dosage forms. Em: University of the Sciences in Philadelphia, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21st ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 915.
16. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP monografias. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007.
17. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo 795. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Autor, 2007; 316–317.
18. Allen Jr. LV, ed. Progesterone-estradiol-testosterone in oil capsules. *IJPC* 1998; 2: 54.
19. Allen Jr. LV. Allen's compounded formulations, the U.S. Pharmacist collection, 1995–1998. Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 1999; 76–77.
20. Trissel LA. Stability of compounded formulations, 3^a ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 112–113.
21. Trissel LA. Stability of compounded formulations, 3^a ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 317–319.
22. Dobbins JC. A frozen nystatin preparation. *Hosp Pharm* 1983; 18: 452–453.
23. Waddell JA, Holder NA, Solimando Jr DA. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) regimen. *Hosp Pharm* 1999; 34: 1268–1277.
24. Allen Jr. LV, ed. ABH sugar troche. *IJPC* 1997; 1: 27.

Soluções

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições e nomenclatura das soluções

Vantagens e desvantagens das soluções

Usos e propriedades desejáveis das soluções segundo a via de administração

Princípios da manipulação das soluções

Compatibilidade, estabilidade e prazo de validade

Exemplos de prescrição

I.

DEFINIÇÕES E NOMENCLATURA DAS SOLUÇÕES

- A. Soluções:** “Soluções são preparações líquidas que contêm uma ou mais substâncias químicas dissolvidas (ou seja, molecularmente dispersas) em um solvente apropriado ou uma mistura de solventes miscíveis entre si” (1).
- B.** Os termos tradicionais da forma farmacêutica usados para soluções são brevemente definidos e descritos na lista a seguir. Para informações adicionais, ver Capítulo (1.151) da USP, Formas farmacêuticas (1) e o *FDA/CDER Data Standards Manual* (2).
1. Espíritos: são soluções alcoólicas ou hidroalcoólicas de substâncias voláteis, como cânfora e hortelã. O elevado teor alcoólico de um espírito é necessário para garantir a solubilidade do(s) ingrediente(s), assim, a adição de água pode causar turbidez ou precipitação. Essas soluções devem ser armazenadas e dispensadas em recipientes bem fechados e protegidas da luz, para retardar a evaporação dos ingredientes voláteis e do álcool e para minimizar a oxidação de substâncias ativas lábeis (1).
 2. Tinturas: essas soluções contêm materiais de origem vegetal ou substâncias químicas em solventes alcoólicos ou hidroalcoólicos (1,2). Algumas tinturas, como a Tintura de Iodo USP, são preparadas por dissolução direta (3). Outras tinturas, como aquelas que contêm materiais de origem vegetal, são preparadas por processos especiais de percolação ou maceração (1). A Tintura de Benjoim USP, que é um dos ingredientes no Exemplo de Prescrição 27.4, é preparada por maceração (3).
 3. Águas aromáticas: são soluções aquosas claras saturadas de óleos voláteis ou outras substâncias aromáticas ou voláteis. Como ocorrem com os espíritos, elas devem ser armazenadas em recipientes fechados e protegidas da luz (1).
 4. Elixires: este termo é comumente usado para soluções orais que usam um veículo hidroalcoólico edulcorado (1). O *CDER Data Standards Manual* define um elixir como “um líquido hidroalcoólico claro, agradavelmente flavorizado, edulcorado, contendo agentes medicinais dissolvidos” (2).

5. Xaropes: as soluções orais que contêm uma elevada concentração de sacarose ou outros açúcares são geralmente chamadas de xaropes, mas esse termo também é usado em um sentido mais amplo para descrever preparações líquidas de uso oral, edulcoradas, viscosas, incluindo suspensões (1,23).
6. Loção: embora esse termo seja usado para várias formas de uso tópico, incluindo as suspensões, emulsões e soluções (1,2), o *CDER Data Standards Manual* de 2006 afirma que a definição atual é limitada a emulsões líquidas para aplicação externa sobre a pele (2).
7. Ótico (ouvido), oftálmico (olho), nasal (nariz): palavras que designam a via de administração destinada também fazem parte da nomenclatura tradicional das soluções (1).

C. Compreendendo a nomenclatura das soluções

1. Como pode ser visto pelos exemplos anteriores, a terminologia da forma farmacêutica é complexa; ela é resultante da tradição histórica e da necessidade de especificar no nome de uma preparação o sistema físico (p. ex., solução, suspensão), a via de administração destinada e, quando aplicável, o sistema solvente.
 - a. Tradição: ela nos fornece nomes como *espírito*, *tintura*, *elixir*, *loção* e *xarope*. Infelizmente, como essas preparações evoluíram com o uso, esses termos não são sistemáticos, e a maioria não é nem exclusiva nem inclusiva. Por exemplo, ambos espírito de hortelã e tintura de limão (i) são soluções, (ii) têm usos similares, (iii) são preparados a partir de matérias-primas vegetais, (iv) possuem componentes voláteis e (v) contêm um solvente hidroalcoólico; entretanto, um é chamado de espírito e o outro, de tintura. Em contrapartida, o termo xarope tem sido usado para uma ampla variedade de líquidos orais, incluindo dois sistemas físicos diferentes – soluções e suspensões.
 - b. Sistema físico: a identificação do sistema físico parece ser simples, mas termos como sólido, solução e semissólido são geralmente insuficientes para descrever adequadamente a forma farmacêutica. Termos como comprimido, tintura e creme são necessários, e esses termos devem ser específicos e bem definidos.
 - c. Via de administração: a solução é a mais versátil de todas as formas farmacêuticas e pode ser usada por quase todas as vias de administração. A via de administração intencionada impõe certas propriedades para as soluções, como esterilidade para soluções injetáveis, isotonicidade para soluções oftálmicas e palatabilidade para soluções orais. Por exemplo, a solução oral de cloreto de potássio e a solução injetável de cloreto de potássio contêm a mesma substância ativa, são preparadas por meio de dissolução simples e são soluções aquosas, mas suas diferentes vias de administração requerem adjuvantes e controles de processamento distintos, resultando em preparações muito diferentes. Portanto, a via de administração é uma parte importante do nome de cada preparação.
 - d. Sistema solvente: a importância de identificar o sistema solvente pode ser mostrada com duas soluções tópicas oficiais: a solução tópica de iodo e a tintura de iodo (3). Do ponto de vista farmacêutico, ambas são soluções de uso tópico e contêm 2% de iodo, mas o fato de que a primeira é uma solução aquosa e a segunda tem um sistema solvente contendo cerca de 50% de álcool as torna muito diferentes; o nome de cada preparação deve refletir isso.
2. As várias terminologias para as formas farmacêuticas e suas ambiguidades têm causado confusão entre prescritores, farmacêuticos e técnicos de farmácia, mas a tradição é uma força poderosa que frequentemente trabalha contra as mudanças necessárias. Felizmente, em um passado relativamente recente, duas tendências – o uso da informática e a globalização – forneceram o ímpeto para o desenvolvimento de uma abordagem mais sistemática para denominar as formas farmacêuticas.
 - a. O emprego de terminologias simples e padronizadas para as formas farmacêuticas é essencial para o uso eficiente (e custo efetivo) da tecnologia computacional por agências governamentais na aprovação de medicamentos e processos de monitoramento, assim como pelos usuários dos sistemas eletrônicos de informações de saúde do paciente para entrega, monitoramento e pagamento da terapia medicamentosa. Organizações e agências renomadas, como USP e FDA, Health Level Seven (HL7) e National Committee on Vital and Health Statistics (NCVHS), vêm trabalhando na padronização da nomenclatura das formas farmacêuticas (4).
 - b. A padronização da terminologia também é importante para a harmonização global dos padrões. A USP e HL7 vêm trabalhando em cooperação com a International Conference on Harmonization (ICH – Conferência Internacional sobre Harmonização) sobre os padrões internacionais para a nomenclatura das formas farmacêuticas (4).
 - c. Em 2002, a USP formou um grupo para criar um esquema taxonômico que classificaria logicamente as formas farmacêuticas, que simplificaria e esclareceria a sua nomenclatura. Sob um sistema proposto por esse grupo, uma forma farmacêutica para uma substância medicamentosa seria identificada pelo nome do fármaco, a via de administração (p. ex., oral, tópica) e o sistema físico (p. ex., comprimido, solução, suspensão). Quando adequado, a for-

ma de liberação (imediata, prolongada, etc.) também seria incluída (4). Por exemplo, a partir de julho de 2007, a Loção de Calamina USP se tornou Suspensão Tópica de Calamina USP (3). O sistema proposto eliminaria alguns nomes tradicionais como *elixir* e *espírito*. Para mais informações sobre esse projeto, consulte USP's Pharmacopeial Forum 29, Set-Out 2003 (4).

- d. Sem dúvida, o desenvolvimento, a aceitação e a transição de qualquer novo sistema de nomenclatura levariam anos e seriam necessárias a compreensão e a cooperação de todos os envolvidos. Portanto, é importante para os profissionais da área de saúde, em particular os farmacêuticos e os técnicos de farmácia, compreenderem a taxonomia e a nomenclatura propostas para as formas farmacêuticas, mas também reconhecerem os vários termos tradicionais usados para descrevê-las. As definições e descrições nesta seção devem ajudar nesse assunto.

II.

VANTAGENS E DESVANTAGENS DAS SOLUÇÕES

A. Vantagens

1. Como as soluções são sistemas moleculares dispersos, elas oferecem estas vantagens:
 - a. Doses homogêneas
 - b. Disponibilidade imediata para absorção e distribuição
2. Soluções também são formulações versáteis:
 - a. Podem ser usadas por qualquer via de administração
 - b. Podem ser administradas a pacientes que não podem engolir comprimidos ou cápsulas
 - c. As doses são ajustadas com facilidade

B. Desvantagens

1. Fármacos e substâncias químicas são menos estáveis quando em solução do que em uma forma sólida.
2. Alguns fármacos não são solúveis nos solventes aceitáveis para uso farmacêutico.
3. Fármacos com sabor desagradável requerem adjuvantes ou técnicas especiais para mascarar o sabor, quando em solução.
4. Em virtude de serem mais volumosas e pesadas do que as formas sólidas, as soluções são mais difíceis de acondicionar, transportar e armazenar.
5. Soluções orais acondicionadas em recipientes de dose múltipla devem ser medidas pelo paciente ou responsável. Isso frequentemente proporciona uma dose menos exata do que as formulações sólidas individuais, como os comprimidos e as cápsulas.

III.

USOS E PROPRIEDADES DESEJÁVEIS DAS SOLUÇÕES SEGUNDO A VIA DE ADMINISTRAÇÃO

A. Soluções orais (1)

1. As soluções orais são preparações líquidas destinadas à administração oral.
2. Elas contêm uma ou mais substâncias ativas dissolvidas em água ou em um sistema solvente aquoso. As soluções são frequentemente preparadas por meio da dissolução direta. Os fatores que afetam esse processo são descritos adiante neste capítulo. Os Exemplos de Prescrições 27.2 e 27.8 ilustram os princípios e as técnicas usados na preparação de soluções orais.
3. As soluções orais podem conter adjuvantes para melhorar sua palatabilidade, estabilidade e/ou aparência. Os exemplos de tais ingredientes incluem flavorizantes, edulcorantes ou corantes, agentes para aumentar a viscosidade, tampões, antioxidantes e conservantes.
4. Como descrito anteriormente, os xaropes são soluções orais com elevadas concentrações de açúcares. Essas soluções podem conter outros polióis, como glicerina ou sorbitol, que previnem o *cap-lock* (fechamento da tampa) ao inibir a cristalização do açúcar na tampa e em áreas adjacentes do recipiente. Dependendo do poliol, esses aditivos também podem servir como agentes edulcorantes, conservantes, cossolventes e agentes para aumentar a viscosidade, melhorando a "impressão sensorial".

B. Soluções tópicas (1,2)

1. As soluções tópicas são destinadas à aplicação cutânea.
2. Geralmente são aquosas, mas podem conter também outros solventes, como alcoóis e/ou polióis ou outros solventes aprovados para uso tópico.
3. Elas também podem conter aditivos como conservantes, antioxidantes, tampões, umectantes, agentes para aumentar viscosidade, corantes ou perfumes. As preparações dos Exemplos de Prescrição 27.1 e 27.4 a 27.6 são exemplos de soluções tópicas.
4. Recipientes especiais para preparações tópicas são disponibilizados por fornecedores de suprimentos para manipulação. Frascos com aplicadores de vidro ou em rolo, com pulverizadores, bicos especiais ou tampas *flip-top* são úteis para auxiliar a administração de soluções tópicas.



Frasco com aplicador

C. Soluções otológicas (1)

1. As soluções otológicas são destinadas à instilação no ouvido externo.
2. O veículo pode ser água ou glicerina ou um sistema cossolvente contendo água, álcool e/ou polióis.
3. As soluções otológicas também podem conter aditivos, como conservantes, antioxidantes, tampões, agentes indutores de viscosidade ou tensoativos. O Exemplo de Prescrição 27.7 ilustra o uso de vários adjuvantes em uma solução otológica.
4. Frascos com tampa conta-gotas são disponíveis para facilitar a administração das soluções otológicas.



Frasco com conta-gotas

- D.** As soluções da lista a seguir são preparações estéreis e, portanto, são discutidas nos capítulos da Parte 6, Formas farmacêuticas estéreis e sua preparação.
1. As soluções oftálmicas são soluções estéreis, livres de partículas, formuladas para instilação nos olhos (1).
 2. As soluções nasais são pulverizadas ou instiladas na cavidade nasal. Embora elas não sejam mencionadas especificamente como uma classe no Capítulo (1.151) da USP (1), existem soluções nasais oficiais da USP, como a solução nasal de cloridrato de nafazolina (3). As soluções nasais são usadas com mais frequência para ação local, mas também podem ser usadas para obter um efeito sistêmico (2).
 3. As inalações são soluções ou suspensões de fármacos administradas pela via nasal ou oral, tendo o trato respiratório como sítio desejado para exercer efeito local ou para obter a absorção sistêmica de uma substância ativa (1,2).
 4. Irrigações são soluções usadas para molhar, limpar ou irrigar feridas abertas ou cavidades do corpo, como a bexiga (1,2).
 5. As injeções são preparações parenterais administradas através da pele ou de membranas ou diretamente em vaso sanguíneo, músculo, órgão, cavidade do corpo ou outro tecido (1,2).

IV.

PRINCÍPIOS DA MANIPULAÇÃO DAS SOLUÇÕES

- A. Ao preparar uma solução de um fármaco ou substância química, considere o seguinte:
1. O fármaco ou substância química dissolverá no solvente desejado?
 2. Quanto tempo o fármaco ou a substância química levará para ser solubilizado?
 3. O fármaco ou a substância química permanecerá em solução?
 4. O fármaco ou a substância química é estável em solução? Por quanto tempo?
 5. É necessário um conservante para prevenir o crescimento de microrganismos introduzidos inadvertidamente durante o preparo ou pelo uso por paciente?
- B. As Questões 1 e 2 estão relacionadas à preparação de soluções (ou seja, dissolver o fármaco ou a substância química em um solvente). Os métodos e fatores que afetam a dissolução são discutidos aqui. As Questões 3 a 5 estão relacionadas à estabilidade e à compatibilidade das preparações farmacêuticas. Esses tópicos são o foco do Capítulo 37, Compatibilidade e estabilidade de fármacos e medicamentos; e Capítulo 16, Conservantes antimicrobianos, mas considerações sobre tais questões são ilustradas em cada um dos exemplos de prescrição neste capítulo.
- C. **O fármaco ou a substância química será dissolvido no solvente requerido?**
1. Dissolução de sólidos
 - a. Para preparar uma solução de um sólido em um solvente, o sólido deve ser suficientemente solúvel nesse solvente. Obviamente, ele não se dissolverá acima de sua solubilidade.
 - b. Solventes farmacêuticos úteis
 - (1) A água é o solvente mais usado e desejado.
 - (2) Outros solventes comuns incluem álcool (isto é, etanol), álcool isopropílico, glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol 400 e vários óleos. Estes e outros solventes USP são descritos no Capítulo 15, Solventes farmacêuticos e agentes solubilizantes.
 - (3) Alguns solventes, como o álcool isopropílico, são aprovados para soluções tópicas, mas não podem ser usados internamente por causa de sua toxicidade sistêmica.
 - c. Na predição da solubilidade de um sólido em um solvente específico, o antigo ditado muito comum “Semelhante dissolve semelhante” é útil, sendo que *semelhante* se refere à similaridade da estrutura molecular.
 - d. Em geral, são necessárias informações mais precisas sobre a solubilidade; assim, a primeira etapa é preparar uma solução do fármaco para verificar sua solubilidade. Referências úteis sobre essa questão incluem *The Merck Index* e *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*.

Exemplo 27.1

Ácido bórico 10%

Água purificada qsp 60 mL

Ao verificar a solubilidade do ácido bórico, o manipulador encontra 1 g/18 mL de água ou cerca de 5%. A formulação não pode ser preparada, pois a concentração prescrita, 10%, está acima da solubilidade do ácido bórico em água.

- (1) Lembre que a solubilidade é fornecida em gramas de soluto por mililitro de **solvente**, não por mililitro de solução; assim, a menos que você conheça a densidade da solução saturada, não é possível saber a quantidade exata de solução que resultará. Assim, a solubilidade de 5% observada no exemplo anterior é uma estimativa grosseira.
 - (2) Informações quantitativas úteis sobre soluções saturadas de muitas substâncias químicas e fármacos podem ser encontradas na tabela de soluções saturadas na seção de Tabelas Diversas das edições mais antigas (13^a ou anteriores) do *The Merck Index*.
 - (3) Muitas vezes, a solubilidade é fornecida em termos descritivos, como *solúvel*, *ligeiramente solúvel* e *pouco solúvel*. Os equivalentes numéricos desses termos podem ser encontrados na USP (5) ou em outras referências e são apresentadas na Tabela 27.1.
- e. Se possível, sempre dissolva o fármaco em solvente puro. Por exemplo, embora o Xarope NF contenha muita água, as moléculas de solvente estão ligadas à sacarose por meio de ligações de hidrogênio e não estão disponíveis para interagir e dissolver o soluto adicional. Esse princípio é ilustrado no Exemplo de Prescrição 27.2.
- f. Tenha cuidado ao usar água quente para dissolver fármacos e substâncias químicas (uma técnica útil para acelerar a dissolução), pois o fármaco pode precipitar com o resfriamento à temperatura ambiente se sua concentração estiver acima de sua solubilidade em temperatura ambiente. No exemplo com ácido bórico, a sua solubilidade é 1 g/4 mL em água fervente, ou cerca de 25%. A solução a 10% poderia facilmente ser preparada usando água quente ou fervente, mas parte do ácido bórico precipitará com o resfriamento à temperatura ambiente.

- g. Se a solução for armazenada ou usada em uma temperatura diferente da ambiente (p. ex., no refrigerador), a solubilidade do fármaco nessa temperatura deve ser considerada.
- h. A seguir, são descritas várias estratégias de manipulação úteis quando uma solução de um fármaco é prescrita mas a concentração desejada está acima da solubilidade do fármaco:
- (1) Prepare uma suspensão. Pode ser que você precise adicionar um agente suspensor, como descrito no Capítulo 28, Suspensões. Lembre de usar a etiqueta “agite bem”.

Tabela 27.1 Solubilidades aproximadas – Termos descritivos

Termo descritivo	Partes do solvente necessárias para 1 parte de soluto
Muito solúvel	<1
Livemente solúvel	1 a 10
Solúvel	10 a 30
Pouco solúvel	30 a 100
Ligeiramente solúvel	100 a 1.000
Muito pouco solúvel	1.000 a 10.000
Praticamente insolúvel ou insolúvel	≥ 10.000

- (2) Use um solvente diferente ou um sistema de cossolvente. Para calcular uma estimativa da fração em volume de cada solvente necessário em um sistema cossolvente para dissolver o fármaco, use a equação:

$$\log S_T = f\nu_{\text{água}} \log S_{\text{água}} + f\nu_{\text{sol}} \log S_{\text{sol}}$$

em que:

$$\begin{aligned} S_T &= \text{concentração total do fármaco na solução} \\ S_{\text{água}} &= \text{solubilidade do fármaco na água} \\ S_{\text{sol}} &= \text{solubilidade do fármaco no cossolvente escolhido} \\ f\nu_{\text{água}} &= \text{fração do volume de água na solução} \\ f\nu_{\text{sol}} &= \text{fração de volume do cossolvente na solução} \end{aligned}$$

O uso dessa equação está ilustrado no Exemplo de Prescrição 27.5 e é discutido na seção sobre cossolventes no Capítulo 37.

- (3) Como descrito no Capítulo 15, Solventes farmacêuticos e agentes solubilizantes, as ciclodextrinas são usadas geralmente para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água. Como a molécula “convidada” é encapsulada na cavidade de uma ou mais moléculas de ciclodextrina, as ciclodextrinas são usadas em **razões molares** de 1:1, 2:1, 3:1, etc., com o fármaco-alvo. Portanto, quando usar ciclodextrinas para solubilizar um fármaco na manipulação, inicie com uma razão molar de 1:1 de ciclodextrina e fármaco. Se ele não for completamente dissolvido, pode ser necessário adicionar mais ciclodextrina para obter uma maior razão molar.

Exemplo 27.2

Um estudante de farmacotécnica tentou preparar uma fórmula publicada que continha progesterona (MM = 314), 20 mg, β -ciclodextrina (MM = 1.311), 62 mg, água purificada qsp, 1 mL. Nessa concentração de β -ciclodextrina, não foi possível dissolver completamente a progesterona, mas a completa dissolução foi alcançada com 84 mg de β -ciclodextrina, consistente com uma razão molar de 1:1, conforme calculado a seguir:

$$\left(\frac{1.311 \text{ mg } \beta\text{-ciclo.}}{\text{mmol } \beta\text{-ciclo.}} \right) \left(\frac{1 \text{ mmol } \beta\text{-ciclo.}}{1 \text{ mmol Progest.}} \right) \left(\frac{\text{mmol Progest.}}{314 \text{ mg Progest.}} \right) \left(\frac{20 \text{ mg Progest.}}{\text{mmol Progest.}} \right) = 84 \text{ mg } \beta\text{-ciclo.}$$

- (4) Reduza a concentração do fármaco ou da substância química. Dois modelos diferentes são ilustrados nos Exemplos de Prescrição 27.2 e 27.4. Para medicações sistêmicas, o volume da dose a ser administrada deve ser ajustado para fornecer a quantidade prescrita do fármaco por dose.
- (5) Em todos os casos nos quais são necessárias mudanças, consulte o prescritor.

2. Miscibilidade dos líquidos

- a. A solubilidade dos sólidos em líquidos tem uma correspondência com a miscibilidade de líquidos com outros líquidos. Quando dois líquidos são solúveis (ou seja, estão molecularmente dispersos) um no outro em todas as proporções, é dito que são *miscíveis*. Alguns pares de líquidos são parcialmente miscíveis, o que significa que eles são solúveis entre si em proporções definidas. Os pares de líquidos imiscíveis são imperceptivelmente solúveis entre si em qualquer proporção. A partir da informação de que óleo e água não se misturam (ou seja, são imiscíveis), considere a miscibilidade dos seguintes pares de líquidos:

■ Álcool e água?	Sim
■ Glicerina e água?	Sim
■ Glicerina e álcool?	Sim
■ Glicerina e óleo mineral?	Não
■ Álcool e óleo mineral?	Não

(O óleo mineral é miscível em clorofórmio, éter, benzeno e muitos outros óleos, mas não com álcool nem com glicerina.)

■ Álcool e óleo de semente de algodão?	Não
■ Álcool e óleo de rícino?	Parcialmente

(o óleo de rícino é o único óleo fixo parcialmente miscível, quase em partes iguais, com o álcool)

■ Óleo de semente de algodão e óleo mineral?	Sim
■ Óleo de rícino e óleo mineral?	Não

(o óleo de rícino é o único óleo fixo não miscível em óleo mineral)

- b. É evidente que nem sempre é fácil prever a miscibilidade. Portanto, se você não conhece a miscibilidade de dois líquidos, consulte uma referência adequada, como o *The Merck Index* ou *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*.
- c. A seguir, são listadas várias estratégias de manipulação úteis quando é necessário combinar líquidos imiscíveis.
- (1) Faça uma emulsão por meio da adição um agente emulsificante. Use a etiqueta "Agite bem". Essa estratégia é descrita no Capítulo 29, Emulsões líquidas.
 - (2) Use um solvente diferente ou um sistema cossolvente adequado. Por exemplo, se você precisa preparar uma solução que contenha álcool e um óleo, use o óleo de rícino em vez do de semente de algodão ou outro óleo vegetal.
 - (3) Nos casos em que são necessárias mudanças, consulte o prescritor.

D. Quanto tempo o fármaco levará para ser solubilizado

Em outras palavras, qual é a velocidade de dissolução? Na prática, o que queremos saber é como podemos acelerar a velocidade de dissolução. Isso pode ser analisado em termos da equação Noyes-Whitney, que foi apresentada no Capítulo 25, Pós, e que é repetida aqui.

$$\frac{dC}{dt} = KS(C_s - C)$$

1. A partir da Primeira Lei de Fick da Difusão, pode-se demonstrar que a constante da velocidade de dissolução, K , é igual a D/hV , em que D é o coeficiente de difusão, h é a espessura da camada não agitada ao redor da partícula e V é o volume do solvente no qual o fármaco é dissolvido.
2. O coeficiente de difusão D é composto de vários fatores expressos na equação de Stokes-Einstein, dada aqui. O conhecimento desses fatores ajuda o manipulador a compreender as condições que podem ser alteradas ou controladas para aumentar a velocidade de dissolução.

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r}$$

Em que:

k é a constante de Boltzmann (a constante de gás, R , dividida pelo número de Avogadro)
 T é a temperatura absoluta
 η é a viscosidade do meio
 r é o raio da molécula do fármaco

A partir das equações de Noyes-Whitney e Stokes-Einstein e da Primeira Lei de Fick da Difusão, verifica-se que alguns fatores podem ser controlados ou modificados para aumentar a velocidade de dissolução e outros não.

dC/dt , a velocidade de dissolução é dependente da:

- a. T : a temperatura é um fator importante, que pode ser alterado pelo manipulador. À medida que a temperatura aumenta, D aumenta, aumentando, assim, a difusão e a velocidade de

dissolução. Na prática, podemos usar solventes aquecidos ou aquecer soluções para aumentar a velocidade de dissolução. Esse processo é demonstrado no Exemplo de Prescrição 27.7. Deve-se ter cuidado ao usar calor, pois o aumento da temperatura também aumenta a velocidade de degradação das moléculas do fármaco.

- b. η : o aumento da viscosidade do meio tem um efeito oposto sobre a difusão e velocidade de dissolução; o aumento da viscosidade reduz o coeficiente de difusão e a velocidade de dissolução. Como resultado, os fármacos se dissolvem mais lentamente em veículos viscosos. Por esse motivo, quando possível, dissolva primeiro os fármacos em solventes puros, de baixa viscosidade, como água ou álcool, e então adicione os líquidos mais viscosos necessários, como glicerina, xaropes ou géis. Esse caso é ilustrado no Exemplo de Prescrição 27.2.
- c. r : embora não seja possível controlar o raio da molécula do fármaco, ele é importante e útil para compreender seu efeito sobre a difusão e a velocidade de dissolução. Quanto maior o raio (r), menor é D e menor é a velocidade de dissolução. Isso significa que, se todos os outros fatores forem iguais, moléculas maiores do fármaco se dissolverão mais lentamente do que as menores. Isso tem especial importância quando se trabalha com macromoléculas, como lactobionato de eritromicina e anfotericina B. Na preparação de soluções desses fármacos, é necessário dar tempo suficiente para que eles se dissolvam. Isso é ilustrado no Exemplo de Prescrição 27.6, uma solução tópica de clindamicina. A importância desse fator vem crescendo, visto que farmacêuticos e técnicos de farmácia manipulam muitos peptídeos e proteínas como fármacos, que são moléculas muito grandes.
- d. O fator h , que é a espessura da camada não agitada ao redor da partícula, pode ser afetado pela agitação. A velocidade de dissolução é maior se o sistema fármaco-solvente-solução for agitado. Por meio da agitação, as moléculas do fármaco dissolvidas são movidas da superfície do sólido para o interior da solução. Isso é afetado pela redução de h , que eleva K e, portanto, aumenta a velocidade de dissolução.
- e. Área superficial do sólido, S : como discutido no Capítulo 25, Pós, para uma dada massa de sólido, a área superficial aumenta à medida que o tamanho da partícula diminui; portanto, quanto menor o tamanho da partícula, maior é a área superficial e mais rápida é a velocidade de dissolução.
 - (1) Embora seja importante, esse princípio possui aplicação prática limitada em situações modernas da manipulação. A maioria dos fármacos e produtos químicos é adquirida hoje em dia em um fino estado de subdivisão. Exceto quando um ingrediente sólido estiver na forma de grandes pedaços, qualquer procedimento mecânico de manipulação, como trituração pelo farmacêutico, tem apenas um pequeno efeito sobre a velocidade de dissolução. O tempo ganho ao acelerar a velocidade de dissolução pela redução do tamanho da partícula é geralmente maior do que o compensado pelo tempo perdido em etapas adicionais de pesagem, trituração, transferência e repesagem antes de dissolver o fármaco ou produto químico.
 - (2) Para alguns fármacos, como hidróxido de potássio sulfurado (usado para preparar a loção *White*, descrita no Exemplo de Prescrição 28.3), que estão disponíveis em grandes pedaços ou “pedras”, a redução do tamanho da partícula é útil para aumentar a velocidade de dissolução.
- f. A solubilidade do sólido, C_s : embora a solubilidade do sólido seja uma propriedade específica do fármaco, é importante saber que aqueles com baixa solubilidade se dissolvem mais lentamente.
- g. C , a concentração do fármaco ou produto químico na solução no tempo $= t$. Conforme a solução se aproxima da saturação, a quantidade $(C_s - C)$ se torna menor e permanece assim até $C_s = C$. Nesse ponto $(C_s - C) = 0$, a saturação é alcançada e a dissolução para. À medida que a saturação é alcançada, a velocidade de dissolução pode se tornar muito lenta. Esse é um dos motivos pelos quais preparar soluções saturadas consome tempo, pois fazer uma pequena quantidade se dissolver pode levar muito tempo. Alguns farmacêuticos conservam frascos de soluções-estoques saturadas com excesso de fármaco ou produto químico no fundo do recipiente e então decantam a solução quando precisam.

V. COMPATIBILIDADE, ESTABILIDADE E PRAZO DE VALIDADE

- A. **Estabilidade física do sistema:** a principal preocupação em relação à estabilidade física de uma solução é a precipitação de um componente solúvel. Alterações de temperatura, evaporação do solvente ou adição de outro fármaco ou produto químico a uma solução podem resultar na precipitação daqueles que se encontram dissolvidos. Esse assunto é discutido na Seção III.D do Capítulo 37, Compatibilidade e estabilidade de fármacos e medicamentos.

B. Estabilidade química dos ingredientes

1. Como afirmado na Seção II deste capítulo, fármacos e produtos químicos são menos estáveis quando em solução do que quando estão na forma sólida. Para informações específicas dos ingredientes, consulte referências como aquelas listadas no Capítulo 37. Exemplos estão ilustrados com os ingredientes da prescrição em cada um dos exemplos de prescrição no final deste capítulo.
2. O Capítulo <795> da USP recomenda **um prazo de validade máximo de 14 dias** para preparações líquidas contendo água preparadas com ingredientes na forma sólida, quando a estabilidade dos mesmos na formulação específica não é conhecida. Isso pressupõe que a preparação deve ser armazenada em temperatura fria controlada (p. ex., sob refrigeração) (6). Enquanto o armazenamento no refrigerador funciona bem para líquidos orais, as preparações tópicas geralmente são armazenadas a uma temperatura ambiente, e o prazo de validade deve ser ajustado para compensar essa maior temperatura de armazenamento. Preocupações acerca da estabilidade química de fármacos lábeis podem necessitar de limites mais restritos de prazo de validade; o Exemplo de Prescrição 27.1 ilustra essa questão.
3. Enquanto do ponto de vista técnico é muito fácil preparar soluções, deve-se sempre ter cuidado para checar e verificar a estabilidade e o prazo de validade da preparação manipulada.

C. Estabilidade microbiológica: A USP declara que, para soluções orais, os agentes antimicrobianos são adicionados para proteger contra bactérias, fungos e bolores (1). Os conservantes devem também ser considerados para as soluções tópicas. Se conservantes antimicrobianos forem prescritos na formulação, o uso de conservantes adicionais não é necessário. Os agentes antimicrobianos e seu uso adequado são discutidos no Capítulo 16, e a importância dos conservantes é apresentada em cada um dos exemplos de formulações de prescrição a seguir.

EXEMPLOS DE PRESCRIÇÃO

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 27.1

CASO: Ashley Fingerhut é uma paciente de 20 anos, com 50 quilos e 1,5 metros de altura, que tem uma úlcera indolor na sua mão direita. Ela percebeu uma pápula vermelha há dois meses e, a princípio, vinha se automedicando com vários cremes tópicos de venda livre. Quando isso não melhorou e, de fato, ulcerou, ela consultou seu farmacêutico, Jack Jones, que sugeriu que ela consultasse seu médico. Dr. Attles fez uma cultura de sua lesão e diagnosticou *Sporohiza schenckii*, que provavelmente Ashley adquiriu durante seu trabalho com arbustos de rosas no verão em uma estufa local. Seu médico prescreveu uma compressa úmida de permanganato de potássio e 100 mg de itraconazol oral duas vezes ao dia por três meses.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123178

NOME: Ashley Fingerhut

DATA: 00/00/00

ENDEREÇO: Avenida Social, 5487

R

$KMnO_4$ 1:6.000

Dispensar 6 oz (180 mL)

J. Jones 00/00/00

Posologia: aplicar na área afetada 2 a 3 vezes ao dia como uma compressa úmida.

Reutilização da prescrição: 0

Dr. M. Q. Attles

CRM Nº: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução tópica de permanganato de potássio 0,017%

QUANTIDADE: 180 mL

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SN001

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Germicida/fungistático

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES USADOS::

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação da dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Permanganato de potássio	120 mg pesados, 30 mg usados	Cristais de cor púrpura	1 g/4 mL	0,017%	0,004 a 1 %	Antibacteriano, antifúngico e germicida
Água purificada	qsp 180 mL	Líquido límpido, incolor	—	—	—	Veículo

COMPATIBILIDADE/ESTABILIDADE: Com relação à estabilidade física, essa solução deve ser muito estável, pois o permanganato de potássio é muito solúvel em água, e essa solução é bastante diluída. A estabilidade química é muito diferente. O permanganato de potássio é um agente oxidante forte e não é muito estável quimicamente. Pode ser explosivo e inflamável se misturado com substâncias orgânicas, como lactose e glicerina. Embora seja mais estável na forma de solução aquosa, continua tendo estabilidade limitada. Isso é visível, pois as soluções mudam de cor púrpura para marrom com a formação de dióxido de manganês. Com relação à estabilidade microbiológica, não é necessário adicionar conservante nessa solução, uma vez que o permanganato de potássio é um agente antimicrobiano.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A solução deve ser armazenada em recipiente fechado, resistente à luz. Como é uma preparação de uso tópico, a condição de armazenamento recomendada é à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Embora seja possível usar o prazo de validade recomendado de 14 dias, de acordo com o Capítulo (795) da USP para formulações líquidas aquosas preparadas a partir de matérias-primas sólidas (6), use um prazo e validade de sete dias por causa da natureza lábil do permanganato de potássio.

CÁLCULOS

Dose/concentração: Concentração de acordo com o uso destinado

A razão de concentração 1:6.000 pode ser expressa no rótulo como % m/v:

$$\frac{1 \text{ g KMnO}_4}{6.000 \text{ mL de solução}} = \frac{x \text{ g}}{100 \text{ mL}}; x = 0,017 \text{ g/100 mL} = 0,017\%$$

Quantidade dos ingredientes

Permanganato de potássio (KMnO₄)

$$6 \text{ oz} = 180 \text{ mL}; \frac{1 \text{ g KMnO}_4}{6.000 \text{ mL de solução}} = \frac{x \text{ g KMnO}_4}{180 \text{ mL de solução}}; x = 0,03 \text{ g} = 30 \text{ mg KMnO}_4$$

Esta quantidade está abaixo da QMP para a balança de torção Classe III usada na manipulação; é necessário o uso de uma alíquota de sólido-água. **Lembre-se:** você não pode usar qualquer diluente orgânico (lactose, álcool, etc.) com o permanganato de potássio.

Pese 120 mg de KmNO₄ e complete para 12 mL de água purificada.

$$120 \text{ mg/12 mL} = 10 \text{ mg/mL}$$

Como são necessários 30 mg, meça 3 mL desta solução: $10 \text{ mg/mL} \times 3 \text{ mL} = 30 \text{ mg}$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Consulte a ficha de dados de segurança do permanganato de potássio. Use avental limpo, luvas descartáveis e óculos de segurança. Tenha muito cuidado ao trabalhar esse produto, ele é um forte oxidante e pode ser explosivo e inflamável quando misturado com materiais orgânicos. É corrosivo e provoca queimaduras em qualquer área que entre em contato.

EQUIPAMENTOS: A pesagem é feita em uma balança de torção Classe III e as provetas devem estar meticulosamente limpas.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Lavar e pré-calibrar um frasco de prescrição de 180 mL com água purificada. Colocar cerca de 5 mL de água purificada em uma proveta de 25 mL. Pesar 120 mg de permanganato de potássio, transferir com cuidado para a proveta e completar o volume final de 12 mL com água purificada. Agitar para misturar. Medir 3 mL dessa solução em uma proveta de 10 mL e transferir para o frasco de prescrição de 180 mL pré-calibrado (com uma tampa resistente à abertura por crianças). Adicionar água purificada até a marcação de graduação de 180 mL. Colocar a tampa, fechar firmemente e agitar para misturar. Rotular e dispensar.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma solução púrpura clara, sem coloração marrom.

CONTROLE DE QUALIDADE: O volume real é verificado e está de acordo com o volume teórico de 180 mL.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Jack Jones, Farmacêutico

VERIFICADA POR: Mary Ann Kirkpatrick, RPh, PhD

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução tópica de permanganato de potássio a 0,017%

QUANTIDADE: 180 mL

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

**REGISTRO DA
FORMULAÇÃO:** SN001

**NÚMERO CONTROLE
DA PRESCRIÇÃO:** 123178

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Data de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Permanganato de potássio	120 mg pesados, 30 mg usados	JET Labs SN2611	mês/ano	bjf	jj
Água purificada	qsp 180 mL	Sweet Springs AL0529	mês/ano	bjf	jj

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução púrpura clara, sem coloração marrom. O volume real foi verificado e está de acordo com o volume teórico de 180 mL.

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123178	Farmacêutico: JJ	Data: 00/00/00
Ashley Fingerhut	Dr. Matt Attles	
Aplicar na lesão da sua mão como uma compressa úmida 2 a 3 vezes ao dia.		
Solução tópica de permanganato de potássio 1:6.000 (0.017%)		
Produto manipulado	Quantidade: 180 mL	
Reutilização da prescrição: não	Descartar após: data descrita	

Rótulos auxiliares: para uso externo apenas. Mantenha fora do alcance das crianças. Este medicamento foi preparado para você em nossa farmácia de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá Ashley, você deve se lembrar de mim, sou seu farmacêutico, Jack Jones. Vejo que Dr. Attles descobriu o que provocou a lesão na sua mão. Você é alérgica a algum medicamento? Está utilizando algum outro medicamento sob prescrição ou de venda livre? O que o Dr. Attles falou para você sobre essa solução para compressa? É uma solução de permanganato de potássio, usada para matar fungos. Deixe uma almofada de gaze esterilizada sobre a lesão na sua mão e, com cuidado, coloque solução na gaze e deixe em contato por 15 a 30 minutos. A gaze secará nesse período; esse procedimento é algumas vezes chamado *wet to dry*. Com cuidado, passe uma toalha macia, limpa e seca sobre a área; não fricção a lesão. A preparação pode manchar roupas e lençóis, por isso, mantenha o frasco bem fechado. Essa solução deve ser armazenada à temperatura ambiente e protegida da luz. Se você perceber que a solução ficou marrom, avise-me que eu preparo outra para você. Mantenha-a longe do alcance de crianças e dilua com água e descarte o medicamento não utilizado após uma semana (data fornecida). Se sua lesão piorar ou não melhorar, entre em contato com Dr. Attles. Ele não autorizou a reutilização da prescrição, pois ele quer vê-la em uma semana. Ele também prescreveu um antifúngico oral, que eu já tenho pronto para você. Você alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 27.2

CASO: Fred Flynn Stone é um paciente de 62 anos, com 101 kg e 1,78 m de altura, diabético tipo 2 e hipertenso. Quando seu diabetes foi diagnosticado há cerca de 10 anos, ele parou de fumar e ingerir bebidas alcoólicas e começou uma dieta e exercícios. Ele perdeu 4,5 quilos, mas percebeu que ainda estava com sobrepeso e continuou o controle de peso. Atualmente, sua hipertensão e seu diabetes estão bem controlados com glipizida, 10 mg ao dia, nifedipino XL, 30 mg ao dia e hidroclorotiazida, 25 mg pela manhã. Um recente exame laboratorial mostrou uma redução no seu potássio sérico para 3,3 mEq/L. Dr. Behling indicou Fred a um cardiologista para uma avaliação da sua condição e da terapia medicamentosa. Nesse período, ele prescreveu um xarope de gliconato de potássio, 10 mEq, isento de açúcar e álcool, duas vezes ao dia. A farmacêutica Juanita Juarez ligou para Dr. Behling para informá-lo de que não existe um produto comercial que satisfaça as especificações de sua prescrição. Ela pode preparar um líquido oral que seja livre de açúcar e álcool, mas precisará mudar a concentração de 10 mEq por colher de chá para 10 mEq por colher de sopa, devido a problemas de solvente e solubilidade. O médico concordou com esse planejamento.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

Rx # 123182

NOME: *Fred Flynn Stone*

DATA: *00/00/00*

ENDEREÇO: *Avenida Social, 5487*

Rx *Gliconato de potássio ~~10 mEq/5 mL~~ Mudar para 10 mEq/15 mL*

M & Ft. xarope flavorizado, isento de açúcar e álcool

Dispensar ~~120 mL~~ Mudar para 360 mL

Mudar para 15 mL

Posologia: ~~5 mL~~ duas vezes ao dia com suco ou água

Conforme consulta com Dr. Behling, foram alterados concentração,
volume da dose e volume liberado por causa da solubilidade.

J. Juarez 00/00/00

Reutilização da prescrição: *5*

Dr. *F. Behling*

CRM Nº: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução oral de gliconato de potássio
10 mEq/15 mL (2,34 g/15 mL)

QUANTIDADE: 360 mL

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SN002

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Suplemento de potássio

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação da dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Gliconato de potássio	56,16 g	Cristais brancos	1 g/ 3 mL de água prática insolúvel em álcool	20 mEq por dia	20 a 80 mEq por dia	Suplemento de potássio
Flavorizante sabor uva	10 gotas	Líquido claro, incolor	Miscível	—	—	Flavorizante
Sacarina sódica	30 mg	Pó branco	Fr sol em água, pouco sol em álcool	—	—	Edulcorante
Solução-estoque de parabeno-propilenoglicol	7,2 mL	Líquido claro, incolor, levemente viscoso	Miscível em água, álcool	0,18% MP 0,02% PP 2% Pr Gli	0,18% MP 0,02% PP 2% Pr Gli	Sistema conservante
Solução a 1 % de Carboximetilcelulose (CMC) sódica viscosidade média	qsp 360 mL	Líquido claro, incolor, viscoso	Miscível em água, álcool	—	—	Veículo
Água purificada	170 mL	Líquido claro, incolor	—	—	—	Solvente, veículo

Nota: MP = metilparabeno; PP = propilparabeno; Pr Gli = propilenoglicol.

COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE: A solubilidade do gliconato de potássio na concentração prescrita foi verificada, e determinou-se que ele não era solúvel o suficiente. Foi necessário alterar os volumes da solução (ver os cálculos a seguir). Isso significa que o volume total e o volume da dose devem ser alterados; a concentração final será 10 mEq por 15 mL e não por 5 mL. O volume da dose será de 15 mL, em vez de 5 mL, e o volume total liberado será 360 mL; assim, o mesmo número de doses será dispensado. Com relação à estabilidade química, o gliconato de potássio é muito estável; existem várias monografias oficiais de solução da USP para o gluconato e potássio (3). Para o xarope isento de açúcar, um gel de metilcelulose 1.500 cps a 1% seria o veículo preferido, mas esse produto não é compatível com o elevado teor de eletrólitos da solução de gliconato de potássio. A carboximetilcelulose sódica (CMC) é mais estável em soluções concentradas de sais; assim, um gel de CMC de média viscosidade a 1%, flavorizado com concentrado de uva e edulcorado com sacarina sódica, foi o veículo selecionado. Os conservantes comuns para líquido oral, benzoato de sódio e sorbato de potássio não são eficazes no pH básico (7,5) dessa solução. Use a solução-estoque de parabenos preparada na farmácia, como descrito no Capítulo 16; ela contém 9% de metilparabeno e 1% de propilparabeno em propilenoglicol. Em uma concentração de 2 mL de solução-estoque por 100 mL de solução de preparação, ela fornece 0,18% de metilparabeno, 0,02% de propilparabeno e 2% de propilenoglicol.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: As monografias USP para preparações similares aconselham acondicionar em recipientes fechados (3). Recomendar o armazenamento dessa solução oral no refrigerador.

PRAZO DE VALIDADE: Embora as versões fabricadas da formulação tenham prazo de validade de alguns anos, use um prazo de validade de 30 dias, como recomendado pelo Capítulo (795) da USP, para outras formulações (6).

CÁLCULOS

Dose/concentração: A dose de 20 mEq/dia está dentro dos limites usuais para adulto, mas os níveis sanguíneos de potássio devem ser monitorados.

Quantidade do ingrediente

Gramas de gliconato de potássio (K glic) necessários para a preparação:

$$(K \text{ glic } MM = 234; 1 \text{ mEq } K^+ / \text{mmol } K \text{ glic})$$

$$\left(\frac{234 \text{ mg } K \text{ glic}}{\text{mmol } K \text{ glic}} \right) \left(\frac{\text{mmol } K \text{ glic}}{1 \text{ mEq } K^+} \right) \left(\frac{10 \text{ mEq } K^+}{5 \text{ mL}} \right) \left(\frac{120 \text{ mL}}{1} \right) = 56.160 \text{ mg} = 56,16 \text{ g } K \text{ glic}$$

A solubilidade de K glic em água é 1 g/3 mL. Para dissolver os 56,16 g necessários de K glic, a quantidade de água (ou veículo aquoso) pode ser calculada:

$$\frac{1 \text{ g } K \text{ glic}}{3 \text{ mL } \text{água}} = \frac{56,16 \text{ g } K \text{ glic}}{x \text{ mL } \text{água}}; x = 168 \text{ mL } \text{água}$$

O volume prescrito é de apenas 120 mL, assim, a quantidade de sal necessária está acima de sua solubilidade aquosa para esse volume. Se multiplicarmos todos os volumes por três, o fármaco é suficientemente solúvel. Nesse caso, o novo volume de dose é 15 mL (10 mEq/15 mL), e o volume dispensado é de 360 mL. O prescritor foi consultado e o paciente foi avisado sobre a mudança.

O conteúdo da prescrição deve ser rotulado em termos de miliequivalentes por dose e gramas ou miligramas de sal por dose (5). Pode-se observar que com uma massa molecular de 234 mg/mmol, uma equivalência de 1 mEq/mmol e de 10 mEq/dose, que cada dose terá 2.340 mg ou 2,34 g por 15 mL de dose. Isso é verificado pelo cálculo:

$$\left(\frac{234 \text{ mg } K \text{ glic}}{\text{mmol } K \text{ glic}} \right) \left(\frac{\text{mmol } K \text{ glic}}{1 \text{ mEq } K^+} \right) \left(\frac{10 \text{ mEq } K^+}{\text{dose}} \right) = 2.340 \text{ mg} = 2,34 \text{ g } K \text{ glic}$$

O gel de CMC sódica de média viscosidade a 1% está disponível como uma solução estoque na farmácia. Para o procedimento de preparo desse veículo, ver o Capítulo 19, Agentes indutores de viscosidade, e o Exemplo de Prescrição 28.3.

Volume da solução-estoque de parabenos:

A solução-estoque de parabeno-propilenoglicol descrita no Capítulo 16 será usada como sistema conservante. Tal solução contém 9 g de metilparabeno (9%) e 1 g de propilparabeno (1%) em 100 mL de solução de propilenoglicol. Se 2 mL dessa solução-estoque forem adicionados em 100 mL da nossa solução, as concentrações finais fornecidas são as quantidades recomendadas: metilparabeno 0,18%, propilparabeno 0,02% e propilenoglicol 2%. Isso pode ser verificado pelo cálculo, por exemplo, para o metilparabeno:

$$9\% \times 2 \text{ mL} = 0,09 \times 2 \text{ mL} = 0,18 \text{ g por 100 mL de preparação ou } 0,18\%$$

Calcular o volume da solução-estoque de parabeno necessário a esta preparação:

$$2 \text{ mL de solução-estoque}/100 \text{ mL de preparação} \times 360 \text{ mL de preparação} = 7,2 \text{ mL de solução-estoque}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisar as fichas de segurança de todos os componentes. Usar avental e luvas descartáveis.

EQUIPAMENTOS: Balança eletrônica, medidor de pH portátil.

PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO: Pesar 56,16 g de gliconato de potássio e 30 mg de sacarina sódica e transferi-los para um béquer limpo de 400 mL. Adicionar 170 mL de água purificada e agitar para dissolver. Sob agitação, adicionar 120 a 150 mL de solução de CMC sódica a 1%, 7,2 mL de solução-estoque de parabeno e 10 gotas de concentrado de sabor uva (qualquer flavorizante solúvel em água é aceito). Usando um medidor de pH portátil, verificar e registrar o pH da solução. Transferi-la do béquer para um frasco pré-calibrado de 360 mL (se não estiver disponível, usar um frasco de um *pint**) e quantidade suficiente para fazer a marca de 360 mL com solução de CMC sódica a 1%. Fechar o frasco e agitar bem para misturar. Rotular e liberar.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma solução clara, incolor, ligeiramente viscosa.

CONTROLE DE QUALIDADE: Verificar o pH da preparação com um medidor de pH portátil: pH = 7,5. O volume real é verificado e está de acordo com o teórico de 360 mL. Armazenar em refrigerador por um hora inspecionando se há algum precipitado. Se houver, será preciso reformular a solução.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Juanita Juarez, Farmacêutica

VERIFICADA POR: Mary Ann Kirkpatrick, RPh, PhD

* N. de T. *Pint* é uma unidade pré-métrica de medida de volume que nos Estados Unidos corresponde a 473,17 mL.

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução oral de gliconato de potássio 10 mEq/15 mL (2,34 g/15 mL)

QUANTIDADE: 360 mL

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

DATA-LIMITE DE USO: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SN002

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123182

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Data de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Gliconato de potássio	56,16 g	JET Labbs SN2621	mês/ano	bjf	jj
Flavorizante sabor uva	10 gotas	JET Labs SV2622	mês/ano	bjf	jj
Sacarina sódica	30 mg	JET Labs SN2623	mês/ano	bjf	jj
Solução-estoque de parabeno-propilenoalcol	7,2 mL	Pract. Pharm. JT6814	mês/ano	bjf	jj
Solução de CMC sódica de viscosidade média a 1%	qsp 360 mL	Pract. Pharm. JT6803	mês/ano	bjf	jj
Água purificada	170 mL	Sweet Springs AL0529	mês/ano	bjf	jj

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução clara, incolor, ligeiramente viscosa. O seu pH foi verificado com um medidor de pH portátil: pH = 7,5. O volume real foi verificado e está de acordo com o teórico de 360 mL. A preparação foi armazenada no refrigerador por uma hora e inspecionada, não sendo observada precipitação.

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123182
 Fred Flynn Stone

Farmacêutico: JJ Data: 00/00/00
 Dr. F. Behling

Tomar uma colher de chá (15 mL), duas vezes ao dia, bem diluído em água ou suco.

Solução oral de potássio 10 mEq por 15 mL como gliconato de potássio 2,34 g por 15 mL

Produto: manipulada

Quantidade: 360 mL

Reutilização da prescrição: 5

Descartar após: data descrita

Rótulo auxiliar: manter no refrigerador. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá Sr. Stone, sou sua farmacêutica, Juanita Juarez. Você tem alergia a algum medicamento? Verifiquei no seu registro de medicamentos que você usa nifedipino e hidroclorotiazida para pressão sanguínea elevada e glipizida para diabetes. Você está usando algum outro medicamento? O que seu médico falou sobre este medicamento? Ele é um suplemento de potássio usado para aumentar o potássio no seu sangue e manter a concentração de eletrólitos balanceada. Foi formulado especialmente para não conter açúcar nem álcool. Você deve tomar uma colher de sopa (**não uma colher de chá**, como Dr. Behling tinha orientado; fizemos um ajuste) duas vezes ao dia com suco ou água. É muito importante que você dilua este medicamento de modo adequado, para melhorar seu sabor e evitar problemas estomacais. Para reduzir o desconforto estomacal, ingira-o com comida ou após as refeições. Outros possíveis efeitos colaterais incluem vertigem, fraqueza ou batida irregular do coração. Se algum destes sintomas surgir, entre em contato com Dr. Behling imediatamente. Quando o Dr. Behling disse que você deve verificar seu nível de potássio no sangue? Isto é muito importante. Armazene este medicamento no refrigerador, fora do alcance das crianças e descarte-o se não usado após 30 dias. Verifique a solução no frasco quando você tomar uma dose; se perceber a presença de cristais na solução, traga o frasco para a farmácia para fazermos alguns ajustes na formulação, sem custo adicional; não hesite em fazer isso. Seu médico autorizou cinco reutilizações da prescrição. Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 27.3

CASO: Dr. Denni Clomp, ortodontista, contatou a farmacêutica Bonnie Fingerhut para preparar uma solução de ácido fosfórico para sua prática ortodôntica. Ele tinha lido um artigo *on-line* no *Angle Orthodontist* sobre uma preparação melhor para condicionamento ácido dos dentes antes de os braquetes durante a colocação do aparelho ortodôntico (7). O procedimento exige uma solução de ácido fosfórico a 37% à qual o dentista irá misturar um gel de flúor fosfato acidulado 1,25% (APF) em uma proporção de 50:50. O doutor Clomp tinha o gel APF e queria que Dr. Fingerhut preparasse a solução de ácido fosfórico para ele. O Dr. Clomp emprestou o artigo para o Dr. Fingerhut e, embora o texto não afirmasse que o percentual do ácido fosfórico era m/m, m/v ou v/v, eles decidiram fazer 37% m/m, seguindo o exemplo da USP/NF, ácido acético NF, que é 36 a 37% por peso. Isso faz sentido, pois o ácido será misturado com um gel semissólido.

CONSULTORIO DENTÁRIO SORRISO FELIZ		
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706		
TELEFONE: (608) 555-8201 FAX: (608) 555-8205		
		R # 123795
NOME: <i>Consultório odontológico do Dr. Clomp</i>		DATA: 00/00/00
ENDEREÇO: <i>Rua S. Park, 20</i>		
R	<i>Ácido fosfórico</i>	<i>37% p/p</i>
	<i>Dispensar</i>	<i>120 mL</i>
<i>Posologia: misturar com o gel de flúor fosfato acidulado (APF) e usar como condicionamento ácido dos dentes antes de aplicar os braquetes ortodônticos.</i>		
		<i>B. Fingerhut 00/00/00</i>
Reutilização da prescrição:	Dr. <i>Dennis Clomp</i>	
	DEA Nº:	

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DE PREPARAÇÃO: Solução de ácido fosfórico 37% m/m
QUANTIDADE: 120 mL
USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Preparação dos dentes para aplicação de grampo

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SN003
VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Dentária

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação da dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Ácido fosfórico NF 86% m/m	36,7 mL	Líquido incolor, viscoso	Miscível com água e álcool	37% m/m	37% m/m	Água forte para esmalte de dente
Água purificada	qsp 120 mL	Líquido claro, incolor	—	—	—	Solvente, veículo

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: Esta preparação é muito similar a uma formulação oficial, ácido fosfórico diluído NF, o qual é conhecido por ser muito estável (3). Não é necessário conservante adicional, pois essa solução tem pH desfavorável para o crescimento microbiano.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO: As monografias NF para ácido fosfórico e ácido fosfórico diluído recomendam conservar em recipientes fechados (3). Ele deve ser armazenado em temperatura ambiente controlada.

DATA-LIMITE DE USO: Embora esta preparação seja conhecida por ser muito estável, use uma data-limite de uso de seis meses para ela.

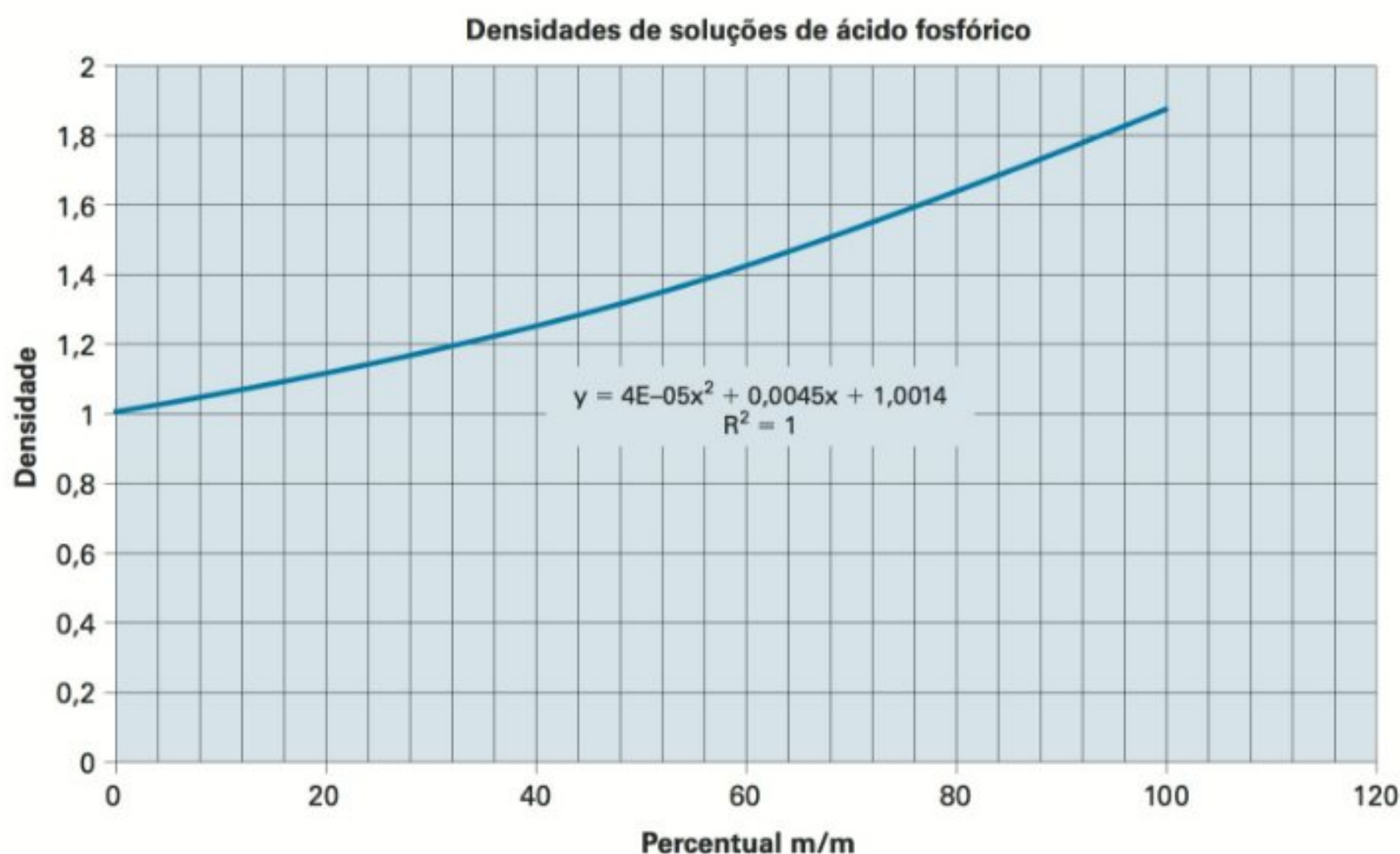
CÁLCULOS

Dose/concentração: Correta para o objetivo intencionado

Quantidade do ingrediente

Ácido fosfórico NF é 86,5% p/p de H_3PO_4 , sua densidade específica é 1,71.

Número de gramas de H_3PO_4 necessário para a preparação: para calcular a quantidade de ácido fosfórico NF e de água purificada para preparar a solução m/m desejada, é necessário conhecer a densidade ou a densidade específica da solução a 37% m/m. (Ver Seção VI, Cálculos especiais envolvendo ácidos concentrados, no Capítulo 8, Expressões de Quantidade e de Concentração e Cálculos). No caso do ácido fosfórico, embora não tenhamos um valor publicado para a densidade de 37% desse ácido em água, o *The Merck Index* traz valores para soluções aquosas a 100, 85, 50 e 10% m/m desse ácido a 25°C. Quando esses valores são representados por meio de gráficos, usando uma planilha do Excel ou um programa similar para criá-los, ele gera uma curva e a densidade da solução a 37% m/m pode ser determinada ao ler o gráfico ou usando a equação da reta fornecida pela curva resultante (desde que R^2 esteja muito próximo de um, o que ocorre nesse caso).



Usando a equação, a densidade é calculada como:

$$y = 4 \times 10^{-5} x^2 + 0,0045x + 1,0014 = 1,223, \text{ em que } y = \text{densidade e } x = \% \text{ m/m}$$

A 25°C, a densidade de uma solução a 37% m/m é 1,223 g/mL. Usando esse valor, a massa de ácido fosfórico necessária é calculada:

$$\left(\frac{37 \text{ g H}_3\text{PO}_4}{100 \text{ g 37\% solução}} \right) \left(\frac{1,223 \text{ g 37\% solução}}{\text{mL 37\% solução}} \right) \left(\frac{120 \text{ mL solução}}{1} \right) = 54,301 \text{ g H}_3\text{PO}_4$$

A seguir, o volume de ácido fosfórico NF que fornecerá quantidade desejada desse ácido pode ser calculado:

$$\left(\frac{\text{mL H}_3\text{PO}_4 \text{ NF}}{1,71 \text{ g H}_3\text{PO}_4 \text{ NF}} \right) \left(\frac{100 \text{ g H}_3\text{PO}_4 \text{ NF}}{86,5 \text{ g H}_3\text{PO}_4} \right) \left(\frac{54,301 \text{ g H}_3\text{PO}_4}{1} \right) = 36,7 \text{ mL H}_3\text{PO}_4 \text{ NF}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisar as fichas de segurança de todos os componentes. Usar um avental limpo, luvas descartáveis e óculos de segurança. A NF declara: “Cuidado – Evite contato, pois o ácido fosfórico destrói rapidamente os tecidos” (3).

EQUIPAMENTOS: Nenhum.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Colocar cerca de 50 mL de água purificada em um frasco de prescrição pré-calibrado de 120 mL com fechamento resistente a crianças. Medir com cuidado 30 mL de ácido fosfórico NF (86,5% m/m) em uma seringa de 50 mL e 6,7 mL em uma de 10 mL. Transferir o ácido com cuidado para o frasco de prescrição e então completar o volume de 120 mL com água purificada. Fechar o frasco e agitar para garantir a completa mistura da solução. Verificar a temperatura da preparação e medir sua densidade específica ao comparar a massa de 1 mL da solução medida em uma seringa de 1 mL com a massa de uma quantidade exatamente igual de água purificada. Rotular a preparação e enviar para o consultório odontológico.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma solução clara, incolor com viscosidade aparente próxima da água.

CONTROLE DE QUALIDADE: Como esta é basicamente uma solução concentrada de mineral ácido, a medida de pH não é importante. Portanto, deve-se usar a densidade específica como parâmetro de controle de qualidade. Use água purificada e a solução de ácido fosfórico preparada; ambas devem estar a 25°C. Tare uma seringa de 1 mL. Colete água purificada até a marca de 1 mL. Pese esse volume de água. Remova a água da seringa e garanta que ela esteja totalmente seca. Tare novamente a seringa. Colete a solução de ácido fosfórico até a marca de volume exatamente como foi feito com água. Pese essa solução e calcule a densidade específica. Esta deve estar próxima de 1,223. Verificar o volume real da solução; ele deve estar próximo do volume teórico de 120 mL.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Bonnie Fingerhut, Farmacêutico

VERIFICADA POR: Mary Ann Kirkpatrick, RPh, PhD

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DE PREPARAÇÃO: Solução de ácido fosfórico 37% m/m

QUANTIDADE: 120 mL

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

ID DO REGISTRO

NÚMERO CONTROLE

DA FORMULAÇÃO: SN003

DA PRESCRIÇÃO: 123795

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Data de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Ácido fosfórico NF 86,5% p/p	36,7 mL	JET Labs SN2631	mês/ano	jet	bj
Água purificada	qsp 120 mL	Sweet Springs AL0529	mês/ano	jet	bj

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução clara, incolor com viscosidade aparente próxima da água. O volume real foi verificado e está de acordo com o volume teórico de 120 mL.

Dados da densidade específica:

$$\text{Peso de 1 mL de água purificada a } 25^{\circ}\text{C} = 0,989 \text{ g}$$

$$\text{Peso do volume equivalente da solução de ácido fosfórico preparada a } 25^{\circ}\text{C} = 1,206$$

$$\text{Densidade específica} = \frac{1,206 \text{ g}}{0,989 \text{ g}} = 1,219$$

Este valor está muito próximo do valor teórico de 1,223, dentro de 0,33%.

RÓTULO

FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123795 Farmacêutico: BF Data: 00/00/00
Consultório Odontológico Dr. Clomp Dr. Denis Clomp, DDS
Misturar com o gel de flúor fosfato acidulado (APF) em uma proporção 50:50 e usar para condicionamento ácido dos dentes antes de colocar braquetes do aparelho ortodôntico. Para uso no consultório apenas.
Solução de ácido fosfórico 37% m/m
Cuidado: Líquido cáustico, se entrar em contato com a pele lave imediatamente.
Produto: manipulado Quantidade: 120 mL
Reutilização da prescrição: Não Descartar após: Data descrita

Rótulo auxiliar: manter fora do alcance das crianças.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá Dennis, sou Bonnie Fingerhut. Eu tenho a solução de ácido fosfórico pronta para você. Eu sei que está ciente das precauções de segurança quanto ao uso dessa solução, um vez que você tem usado preparações similares de ácido fosfórico no seu consultório. Eu rotulei com o aviso “Manter fora do alcance das crianças”, assim, qualquer funcionário do seu consultório terá cuidado com ela e saberá que é preciso mantê-la em local seguro. Ela é muito estável quimicamente, e você deve descartá-la após seis meses; dilua a solução primeiro com água antes de descartar no esgoto ou vaso sanitário; como você sabe, ela corrói porcelana. Armazene-a sob temperatura ambiente controlada. Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 27.4

CASO: Pam Perfect é uma paciente de 25 anos, 65 quilos, e 1,70 m de altura com verruga plantar. Pam pratica natação toda noite no Clube Citywide Health e aparentemente entrou em contato com o papiloma vírus humano (HPV) neste local. Ela tem várias verrugas na sola de seu pé esquerdo. Felizmente, ela trabalha sentada, assim não precisa ficar em pé por muito tempo durante o dia, porém ela gosta de caminhar e quer se livrar das verrugas o mais rápido possível. O Dr. Parker ouviu de um colega sobre o sucesso do tratamento dessas verrugas com uma associação de podofilina e ácido salicílico em tintura de benjoim composta. O Dr. Parker consultou uma referência bibliográfica sobre as concentrações adequadas de podofilina e de ácido salicílico e deu à paciente a prescrição apresentada aqui. O farmacêutico Billi Burke verificou as concentrações terapêuticas efetivas e as solubilidades dos fármacos e ligou para o Dr. Parker sugerindo que a concentração de ácido salicílico deveria ser reduzida para 15%, uma vez que o esse composto não é suficientemente solúvel nessa associação a 25%. A 15% ele ainda seria eficaz. Dr. Parker concordou com a alteração.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123780

NOME: Pam Perfect

DATA: 00/00/00

ENDEREÇO: Polly Point, 285

R

Podofilina

12%

Ácido salicílico

~~25%~~ Alterado para 15%

Tintura composta de benjoim

qsp 7,5 mL

Posologia: aplicar nas verrugas

Concentração de ácido salicílico alterada para 15% após
consulta com Dr. Parker devido à má solubilidade a 25%.

Billie Burke 00/00/00

Reutilização da prescrição: 1

Dr. J. L. Parker

DEA N°:

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução tópica de podofilina 12% e ácido salicílico 15% em tintura composta de benjoim

QUANTIDADE: 7,5 mL

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SN004

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Ceratolítico/cáustico para verrugas

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação da dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Ácido salicílico	1,125 g	Pó branco, cristalino	1 g/ 3 mL em álcool 1 g/ 460 mL de água	15% (alterado de 25%)	2 a 60%	queratolítico
Podofilina	900 mg	Pó marrom claro	Sol em álcool, insol em água	12%	12 a 25%	Cáustico para verrugas
Tintura composta de benjoim	qsp 7,5 mL	Pó marrom escuro	Miscível em álcool, imiscível em água	—	—	Veículo, emulcente

COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE: Com relação à estabilidade química, todos os ingredientes desta preparação são conhecidos por serem muito estáveis em meio alcoólico. A solução tópica de resina de podofilina é uma formulação oficial USP que contém essa resina em um extrato alcoólico de benjoim. A tintura de benjoim composta também é uma preparação oficial, e existem muitas soluções comerciais de ácido salicílico. Com relação às propriedades físicas, as concentrações prescritas de ácido salicílico e podofilina foram verificadas quanto à sua solubilidade em um meio alcoólico, assim como o da tintura de benjoim composta, e determinou-se que a concentração de ácido salicílico teria que ser reduzida. Os cálculos são apresentados a seguir. Não é necessário adicionar conservante por causa do elevado teor alcoólico da preparação e da presença de ingredientes que são tóxicos para os microrganismos.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: As monografias USP para preparações similares recomendam acondicionar em recipientes fechados, protegidos da luz (3). O armazenamento deve ser em temperatura ambiente controlada e a exposição ao calor excessivo deve ser evitada. É um produto inflamável, e esta característica deve estar indicada no rótulo (3).

PRAZO DE VALIDADE: Embora esta formulação seja estável, ela contém um solvente volátil com concentrações de ingredientes próximas do ponto de saturação. Portanto, estabeleça um prazo de validade de um mês para essa preparação.

CÁLCULOS

Dose/concentração: A podofilina é usada em uma faixa de concentração de 12 a 25%: Ok. O ácido salicílico é usado em uma faixa de 2 a 60%: Ok.

Quantidade do ingrediente

Podofilina: $12\% \times 7,5 \text{ mL} = 0,12 \times 7,5 \text{ mL} = 0,9 \text{ g} = 900 \text{ mg}$

Ácido salicílico: $25\% \times 7,5 \text{ mL} = 0,25 \times 7,5 \text{ mL} = 1,875 \text{ g}$ (alterado para 1,125 g, ver cálculo a seguir)

Solubilidade:

O solvente aqui é a tintura de benjoim composta (Compt. Tr. Benjoim), que tem 74 a 80% de álcool. A quantidade em mililitros de álcool disponível para dissolver a podofilina e ácido salicílico depende do volume final da tintura na preparação. Como ela é usada para quantidade suficiente para 7,5 mL e o volume de pó de podofilina e de ácido salicílico é desconhecido, o volume da tintura pode apenas ser estimado. Alguns farmacêuticos usam um volume de pó estimado de 0,5 mL para 1 g de pó. Usando essa técnica, calculamos o volume de pó de:

$$(0,9 \text{ g} + 1,875 \text{ g}) \times 0,5 \text{ mL/g} = 2,775 \text{ g} \times 0,5 \text{ mL/g} = 1,388 \approx 1,4 \text{ mL}$$

O volume de tintura seria $7,5 \text{ mL} - 1,4 \text{ mL} = 6,1 \text{ mL}$. A quantidade de álcool disponível para dissolução seria cerca de $77\% \times 6,1 \text{ mL} = 4,7 \text{ mL}$.

Podofilina: Embora a podofilina seja descrita como solúvel em álcool (1 g/10 a 30 mL), a solubilidade deve ser satisfatória na concentração de 12% uma vez que a concentração usual recomendada em veículos alcoólicos é de 12 a 25%. Nesta preparação, o ácido salicílico está presente em uma concentração elevada, podendo se ligar às moléculas do solvente e limitar a quantidade de álcool disponível para dissolver a podofilina.

Ácido salicílico: A solubilidade do ácido salicílico em álcool é 1 g/3 mL. Nesta prescrição, temos 1,875 g de ácido salicílico, assim, precisamos $1,875 \text{ g} \times 3 \text{ mL/g} = 5,63 \text{ mL}$ de álcool. Como há apenas 4,7 mL de álcool na preparação, temos muito pouco álcool para dissolver o ácido salicílico. Se a concentração do ácido salicílico for alterada para 15%, a quantidade do ácido será reduzida para $0,15 \times 7,5 = 1,125 \text{ g}$, e precisaremos apenas de $1,125 \text{ g} \times 3 \text{ mL/g} = 3,375 \text{ mL}$ de álcool para dissolução. Como a concentração ainda está na faixa terapeuticamente eficaz, seria aconselhado solicitar uma alteração da concentração do ácido salicílico para 15%. Como isso está baseado em estimativas, deve ser observado se ocorrerá dissolução desse fármaco.

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise as fichas de segurança de todos componentes. Usar um avental limpo, luvas descartáveis e óculos de segurança. É aconselhável usar uma máscara quando manipular a preparação, pois o ácido salicílico e a podofilina são pós muito irritantes e não devem ser inalados. A USP também adverte que a resina de podofilina é muito irritante para olhos e membranas mucosas (3).

EQUIPAMENTOS: Toda a pesagem é feita em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pesar 1,125 g de ácido salicílico e colocar em um béquer de 50 mL limpo. Adicionar cerca de 4,5 mL de tintura de benjoim composta para dissolver o ácido salicílico. Agitar para misturar observando a completa dissolução. Pesar 900 mg de podofilina e adicionar uma porção com pulverização sobre a solução do béquer e agitar lentamente. Repetir até tudo ser adicionado e completamente dissolvido. Pré-calibrar um frasco com aplicador em 7,5 mL, usando álcool como o líquido de calibração (pois a água é incompatível com essa preparação). Transferir a solução preparada para o frasco. Utilizar a tintura de benjoim composta para lavar o béquer, de modo a transferir completamente os ingredientes ativos e completar o volume final até a marca da calibração. Colocar a tampa com aplicador e fechar bem o frasco. Agitar a solução para garantir a mistura completa. Rotular e dispersar.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma solução de cor marrom-escuro, viscosa. Não deve apresentar precipitado ou sedimento visível. Apresenta odor característico da tintura de benjoim composta.

CONTROLE DE QUALIDADE: O volume real é verificado e está de acordo com o volume teórico de 7,5 mL.

FÓRMULA PADRÃO PREPARADA POR: Billie Burke, Farmacêutico

VERIFICADA POR: Mary Ann Kirkpatrick, RPh, PhD

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução tópica de podofilina 12% e ácido salicílico 15% em tintura de benjoim composta

QUANTIDADE: 7,5 mL

DATA DE ELABORAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

**REGISTRO DA
FORMULAÇÃO:** SN004


**NÚMERO CONTROLE
DA PRESCRIÇÃO:** 123780

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Ácido salicílico	1,125 g	JET Labs SN2641	mês/ano	bjf	bb
Podofilina	900 mg	JET Labs SN2642	mês/ano	bjf	bb
Tintura composta de benjoim	qsp 7,5 mL	JET Labs SN2643	mês/ano	bjf	bb

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução de cor marrom-escuro, viscosa. Foi observada há uma hora e não apresentava precipitado ou sedimento visível. Tem o odor característico da tintura de benjoim composta. O volume real foi verificado e está de acordo com o volume teórico de 7,5 mL.

RÓTULO

		
FARMÁCIA PRÁTICA RUA DOS PAPÉIS, 425 TRITURADOR, CEP 53706 (608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
Rx 123780 Pam Perfect	Farmacêutico: BB	Data: 00/00/00 Dr. J. L. Parker
Aplicar nas verrugas toda noite ao deitar.		
Podofilina 12%, ácido salicílico 15%, em tintura de benjoim composta tópica		
Produto: manipulado	Quantidade: 7,5 mL	
Reutilização da prescrição: 1	Descartar após: Fornecer a data	

Rótulos auxiliares: Cuidado: inflamável. Para uso externo apenas. Manter fora do alcance das crianças. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com as orientações do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá Srta. Perfect, sou seu farmacêutico, Billie Burke. Você tem alergia a algum medicamento? Está utilizando algum outro medicamento sob prescrição ou de venda livre? Esta é uma solução formulada contendo podofilina e ácido salicílico em tintura de benjoim composta, usada para tratar verrugas plantares. Aplique nas suas verrugas todas as noites antes de dormir, usando o aplicador fornecido no frasco. Você pode cobrir a área em volta da lesão com vaselina, a fim de proteger a pele. Tenha cuidado para que não entre em contato com seus olhos ou sua boca e tenha certeza de lavar suas mãos cuidadosamente após manusear esta solução, pois ela causa irritação na pele saudável. Se a região tratada ficar irritada ou piorar, interrompa o tratamento e entre em contato com Dr. Parker. Guarde o frasco bem fechado à temperatura ambiente e fora do alcance de crianças. Esta solução é um líquido inflamável que deve ser mantido longe do fogo ou de qualquer material que possa provocar fogo. Descarte o produto não utilizado após um mês. Você pode reutilizar a prescrição uma vez, se precisar. Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 27.5

CASO: Ronnie Snax é um paciente de 72 kg, 1,80 m e 50 anos que retornou de uma pescaria. Ele apresenta vários vergões vermelhos pequenos nas suas pernas que coçam muito. Imediatamente ele ligou para sua médica, Roberta Barksen que conseguiu vê-lo durante seu intervalo do almoço. Ela diagnosticou como picadas de pulgas e prescreveu uma solução hidroalcoólica do anestésico local benzocaína com o anti-infeccioso cloreto de benzetônio para evitar qualquer infecção secundária no local das picadas. A Dra. Barksen também recomendou um creme de venda livre de hidrocortisona na maior concentração. Ronnie não tem outros problemas de saúde e relatou que os únicos medicamentos que usa são multivitamínico com minerais e, ocasionalmente, Aleve para distensões musculares.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123772

NOME: *Ronnie Snax*

DATA: *00/00/00*

ENDEREÇO: *Travessa Instinct, 425*

R *Benzocaína* 3%
Cloreto de benzetônio 0,1%
Álcool qs
Salicilato de metila qs
Água purificada qsp 30 mL

Fernie Bohunting 00/00/00

Posologia: aplicar nas lesões 3 a 4 vezes ao dia para coceira

Reutilização da prescrição: *2*

Dra. *Roberta Barksen*

DEA N°:

REGISTRO DA FÓRMULA PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução tópica de benzocaína 3% e cloreto de benzetônio 0,1%.

QUANTIDADE: 30 mL

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SN005

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Antisséptico/anestésico

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação da dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Benzocaína	900 mg	Pó branco, cristalino	1 g/2.500 mL de água ou 5 mL de álcool	3%	1 a 20%	Anestésico local
Cloreto de benzetônio	120 mg pesados, 30 mg usados	Cristais brancos	Muito sol em água, sol em álcool	0,1%	0,1%	Antimicrobiano, antisséptico
Álcool	22 mL	Líquido claro, incolor, móvel	Miscível em água	—	—	Solvente, conservante
Salicilato de metila	5 gotas	Líquido amarelo claro com odor de gaultéria	Ligeiramente sol em água, sol em álcool	—	—	Aroma
Água purificada	qsp 30 mL	Líquido claro, incolor	—	—	—	Veículo

COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE: O cloreto de benzetônio, álcool e salicilato de metila, nesta preparação, são compatíveis e muito estáveis em solução hidroalcoólica. Em solução aquosa, a benzocaína apresenta alguns problemas de compatibilidade física e de estabilidade química. Com relação à compatibilidade física, a benzocaína é insolúvel em água, sendo necessário um sistema de cossolvente contendo álcool para sua dissolução. Os cálculos para determinar as quantidades relativas de água e álcool são demonstrados a seguir. Com relação à estabilidade química, a benzocaína é um éster que sofre hidrólise em solução aquosa. As informações sobre a estabilidade da benzocaína são encontradas na referência *Chemical Stability of Pharmaceuticals* (8). A benzocaína sofre hidrólise catalisada por ácido e base e é mais estável em pH neutro. O tempo de meia-vida em pH 9 e 30°C é 127 dias. Isso revela que a solução apresenta um prazo de validade, sob tais condições de cerca de 19 dias. Essa preparação apresenta pH neutro, o que proporciona condições de maior estabilidade. Não é necessária a adição de conservantes, já que o cloreto de benzetônio é um agente antimicrobiano. Além disso, o teor de álcool é de 70%.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A preparação deve ser acondicionada em um recipiente fechado. O armazenamento em temperatura ambiente controlada deve ser recomendado.

PRAZO DE VALIDADE: Usando a literatura citada como guia, a farmacêutica Bohunting estabelecerá um prazo de validade de 14 dias para a preparação.

CÁLCULOS

Dose/concentração: Concentração correta para o uso destinado

Quantidade do ingrediente

Benzocaína: $3\% \times 30 \text{ mL} = 0,03 \times 30 \text{ mL} = 0,9 \text{ g} = 900 \text{ mg}$

Benzetônio Cl: $0,1\% \times 30 \text{ mL} = 0,001 \times 30 \text{ mL} = 0,03 \text{ g} = 30 \text{ mg}$

Os 30 mg de cloreto de benzetônio estão abaixo da QMP para a balança de torção Classe III, assim, é necessário utilizar um método de alíquotas. O cloreto de benzetônio é muito solúvel em água, o que torna o emprego do método de alíquota sólido-líquido conveniente. Se pesarmos a QMP de 120 mg de cloreto de benzetônio e completarmos com quantidade de água suficiente para 4 mL, teremos uma solução $120 \text{ mg}/4 \text{ mL} = 30 \text{ mg/mL}$. Um mililitro dessa solução medida com uma seringa de 1 mL será a quantidade necessária para preparar a solução.

A benzocaína possui uma solubilidade muito limitada em água (1 g/2.500 mL), mas é muito solúvel em álcool (1 g/5 mL). Portanto, é necessário o uso de um sistema de cossolvente, e a quantidade de álcool necessária pode ser estimada usando a equação do log da solubilidade fornecida neste capítulo e demonstrada a seguir:

Equação de solubilidade em log: $\log S_T = f_{v_{\text{água}}} \log S_{\text{água}} + f_{v_{\text{alc}}} \log S_{\text{alc}}$

Para usar essa equação, todas as concentrações devem ser expressas utilizando as mesmas unidades. A concentração total necessária da solução (S_T) de benzocaína (em mg/mL):

$$3\% = 3 \text{ g}/100 \text{ mL} = 3.000 \text{ mg}/100 \text{ mL} = 30 \text{ mg/mL}$$

A solubilidade de benzocaína na água ($S_{\text{água}}$) (em mg/mL):

$$1 \text{ g}/2.500 \text{ mL} = 1.000 \text{ mg}/2.500 \text{ mL} = 0,4 \text{ mg/mL}$$

A solubilidade de benzocaína no álcool (S_{alc}) (em mg/mL):

$$1 \text{ g}/5 \text{ mL} = 1.000 \text{ mg}/5 \text{ mL} = 200 \text{ mg/mL}$$

A soma das frações de volume é 1: $f_{v_{\text{água}}} + f_{v_{\text{alc}}} = 1$

Portanto: $f_{v_{\text{água}}} = 1 - f_{v_{\text{alc}}}$

Substituindo: $\log 30 = (1 - f_{v_{\text{alc}}}) \log 0,4 + f_{v_{\text{alc}}} \log 200$

Resolvendo a fração de volume de álcool ($f_{v_{\text{alc}}}$):

$$\log 30 = \log 0,4 - f_{v_{\text{alc}}} \log 0,4 + f_{v_{\text{alc}}} \log 200$$

$$\log 30 - \log 0,4 = f_{v_{\text{alc}}} \log 200 - f_{v_{\text{alc}}} \log 0,4 = f_{v_{\text{alc}}} (\log 200 - \log 0,4)$$

$$f_{v_{\text{alc}}} = \frac{(\log 30 - \log 0,4)}{(\log 200 - \log 0,4)} = \frac{1,87506}{2,69897} \approx 69,5\% \hat{=} 70\%$$

Com base no sistema de cossolvente álcool-água contendo 70% de álcool, podemos calcular o volume de etanol (C_2H_5OH) necessário para nossa preparação: $70\% \times 30 \text{ mL} = 21 \text{ mL}$. Usando álcool USP a 95%, podemos calcular o volume em mililitros necessário para nosso sistema de cossolvente:

$$\frac{95 \text{ mL } C_2H_5OH}{100 \text{ mL Álcool USP}} = \frac{21 \text{ mL } C_2H_5OH}{x \text{ mL Álcool USP}}, x = 22 \text{ mL Álcool USP}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise a fichas de segurança de todos os componentes. Use um jaleco limpo e luvas descartáveis.

EQUIPAMENTO: Balança de torção Classe III

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pesar 900 mg de benzocaína e transferir para um béquer limpo. Medir 22 mL de álcool USP em uma proveta de 25 mL e adicionar à benzocaína para dissolvê-la. Pesar 120 mg de cloreto de benzetônio, transferir para uma proveta de 10 mL e adicionar quantidade suficiente de água purificada para completar o volume de 4 mL. Agitar com um bastão de vidro para dissolver e misturar totalmente. Com uma seringa descartável de 1 mL, medir 1 mL da solução de cloreto de benzetônio e adicionar à solução de benzocaína. Adicionar 5 gotas de salicilato de metila, transferir a solução para uma proveta de 50 mL e completar o volume de 30 mL usando água purificada. Utilizando uma tira de teste de pH na faixa de 2 a 9, verificar e registrar o pH da solução. Transferir a solução para um frasco de 30 mL com aplicador e fechar bem. Rotular e dispensar.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma solução clara, incolor com viscosidade próxima à do álcool. Tem o odor característico do álcool e de óleo de gaultéria.

CONTROLE DE QUALIDADE: O pH da preparação é verificado com uma tira de teste de pH na faixa de 2 a 9: pH = 5,5. O volume real é verificado e está de acordo com o volume teórico de 30 mL.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Fernie Bohunting, RPh

VERIFICADA POR: Mary Ann Kirkpatrick, RPh, PhD

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução tópica de benzocaína 3% e cloreto de benzetônio 0,1%.

QUANTIDADE: 30 mL

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SN005


NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123772

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Benzocaína	900 mg	JET Labs SN2651	mês/ano	bjf	fb
Cloreto de benzetônio	120 mg pesados, 30 mg usados	JET Labs SN2652	mês/ano	bjf	fb
Álcool	22 mL	JET Labs SN2653	mês/ano	bjf	fb
Salicilato de metila	5 gotas	JET Labs SN2654	mês/ano	bjf	fb
Água purificada	qsp 30 mL	Sweet Springs AL0529	mês/ano	bjf	fb

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução clara, incolor com viscosidade próxima a do álcool. Tem o odor característico do óleo de gaultéria e do álcool. O pH da preparação é verificado com uma tira de teste de pH na faixa de 2 a 9: pH = 5,5. O volume real foi verificado e está de acordo com o volume teórico de 30 mL.

RÓTULO

		
FARMÁCIA PRÁTICA RUA DOS PAPÉIS, 425 TRITURADOR, CEP 53706 (608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R 123772	Farmacêutico: FB	Data: 00/00/00
Ronnie Snax		Dr. R. Barksen
Aplicar nas picadas três a quatro vezes ao dia, se necessário, para a coceira.		
Solução tópica de Benzocaína 3% e cloreto de benzetônio 0,1%. Contém álcool 70%.		
Produto: manipulado	Quantidade: 30 mL	
Reutilização da prescrição: 2	Descartar após: fornecer a data	

Rótulos auxiliares: Cuidado: inflamável. Para uso externo apenas. Mantenha fora do alcance de crianças. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá Sr. Snax, sou a farmacêutica Fernie Bohunting, estou com sua prescrição para as picadas de pulga. Você está tomando ou utilizando algum outro medicamento sob prescrição ou de venda livre? Tem alguma alergia? O que Dr. Barksen falou para você sobre o medicamento? Esta é uma fórmula personalizada pelo seu médico para tratar picadas de pulga e de outros insetos. Ela contém o anestésico local benzocaína para aliviar a coceira e também o cloreto de benzetônio e álcool para evitar infecção. Você deve aplicar nas lesões 3 a 4 vezes ao dia, se necessário, para a coceira. Eu tenho outros pacientes para os quais este medicamento funciona muito bem, mas se seus ferimentos não melhorarem ou piorarem, entre em contato com Dr. Barksen, assim podemos tentar outro medicamento. Armazene-o em temperatura ambiente e protegido da luz. É para uso externo apenas e deve ser mantido longe do alcance de crianças. Ele contém uma grande percentagem de álcool, então tenha cuidado para que não entre em contato com seus olhos e lave suas mãos após aplicá-lo. Esta solução é um líquido inflamável que deve ser mantido longe do fogo ou de qualquer material que possa provocar fogo, e o frasco deve ser mantido bem fechado. Descarte o medicamento não usado após duas semanas (data fornecida). Se necessário, você pode reutilizar esta prescrição duas vezes. Como já ajudei outros pacientes com este problema, eu pesquisei na internet e encontrei boas informações no *site* da Ohio State University Extension. Este *site* tem sugestões de como prevenir o contato com pulgas e outras dicas úteis para lidar com esses insetos. Caso você não tenha computador, me avise que eu imprimo o material para você. Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 27.6

CASO: Lilly La Lane é uma paciente de 16 anos, 49,5 kg, 1,57 m com acne *vulgaris*. Nas últimas quatro semanas, ela tem usado uma suspensão comercial de clindamicina a 1% com bom resultado. Recentemente, o fabricante deixou de fornecer o produto para farmácias e atacadistas, assim a farmacêutica Becky Bilder se ofereceu para manipular uma preparação similar até que o produto comercial esteja disponível outra vez. O registro de medicamentos da Srta. La Lane mostra que ela usa sumatriptana para enxaqueca e ibuprofeno para cólica menstrual. Ela também relatou que usa o Dayquil de venda livre quando fica resfriada.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123756

NOME: *Lilly La Lane*

DATA: *00/00/00*

ENDEREÇO: *Pirate cove Apts, 592*

R

*Clindamicina 1%
Propilenoglicol 1,5 mL
Álcool isopropílico 50%
Água purificada aa qsp 15 mL*

B. Bilder 00/00/00

Posologia: aplicar diretamente na acne pela manhã e à noite

Reutilização da prescrição: *3*

Dr. *Ozzie Wurtz*

DEA N°:

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução tópica de clindamicina a 1%

QUANTIDADE: 15 mL

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SN006

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Antiacne

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação da dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Clindamicina (como cloridrato)	150 mg (base) (1 cápsula)	Pó branco	Livremente sol em água e álcool	1%	1%	Antibiótico
Propilenoglicol	1,5 mL	Líquido claro, incolor, viscoso	Miscível em água e álcool	10%	varia	Solvente, umectante, antisséptico
Álcool isopropílico (AIP) 70%	7,1 mL para fazer 10 mL de AIP 50%	Líquido claro, incolor, móvel	Miscível em água	22,5%	varia	Solvente, antisséptico
Água purificada	qsp 15 mL	Líquido claro, incolor	—	—	—	Veículo

COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE: Com relação à estabilidade química, as soluções tópicas de clindamicina nesse tipo de sistema de solvente têm sido avaliadas e relatadas na literatura. Uma boa revisão sobre o assunto pode ser encontrada na monografia da clindamicina no *Trissel's Stability of Compounded Formulations*. A 25°C, essas soluções foram estáveis por pelo menos seis meses, mas um prazo de validade de 6 a 8 semanas foi recomendado (9). Com relação à solubilidade e estabilidade física, o cloridrato de clindamicina é facilmente solúvel (1 g/1–10 mL) em água e solúvel (1 g/10–30 mL) em álcool. Isso significa que 0,15 g de clindamicina (como sal cloridrato) nesta preparação deve se dissolver em 0,15 a 1,5 mL de água ou 1,5 a 4,5 mL de álcool. Essa informação é importante porque o conteúdo de cápsulas será usado na preparação, e podem existir excipientes insolúveis nessa mistura. Se uma solução deve ser preparada, a preparação final deve ser filtrada. Embora queiramos eliminar os excipientes inertes, não queremos reter o fármaco. Portanto, precisamos ter certeza de que todo o fármaco contido na cápsula será dissolvido. Para garantir a completa dissolução desta molécula grande, é recomendado que o conteúdo da cápsula seja

colocado em quantidade suficiente do sistema solvente (cerca de 30 mL para quatro cápsulas) e o líquido agitado em intervalos de 30 segundos por um período de 10 a 15 minutos antes de filtrar a mistura. Solvente adicional é então acrescentado aos sólidos remanescentes e o processo é repetido, lavando esta porção no mesmo filtro (9). Não é necessário conservante para esta preparação, pois a fórmula contém o antibacteriano clindamicina e 23% de álcool isopropílico.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: Como as monografias USP para soluções de clindamicina orientam a acondicionar em recipientes fechados, deve-se seguir a recomendação para esta preparação (3). Usar um frasco com aplicador e armazenar a solução em temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Com base na literatura citada, o prazo de validade para esta preparação é de um mês; entretanto, como a solução é preparada a partir do conteúdo de uma cápsula comercial, o prazo de validade não pode exceder 25% do tempo remanescente da validade das cápsulas.

CÁLCULOS

Dose/concentração: As concentrações/potências/doses para clindamicina são expressas pela base, embora o fármaco esteja na forma de sal nos produtos comerciais. Uma concentração de clindamicina a 1% (base) é adequada para o uso destinado.

Propilenoglicol (PG): a concentração % v/v é calculada como sendo:

$$\frac{1,5 \text{ mL PG}}{15 \text{ mL de solução}} = \frac{x \text{ mL PG}}{100 \text{ mL de solução}}; x = 10 \text{ mL PG}/100 \text{ mL de solução} = 10\%$$

Álcool isopropílico (AIP): a concentração % v/v é calculada como segue.

Considerando o volume de pó igual a zero para clindamicina e os volumes dos líquidos, o volume da mistura 1:1 de água e AIP 50% na solução final é:

$$\frac{(15 \text{ mL} - 1,5 \text{ mL})}{2} = \frac{13,5 \text{ mL}}{2} = 6,75 \text{ mL}$$

A quantidade de álcool isopropílico puro em 6,75 mL de AIP 50% é: $50\% \times 6,75 \text{ mL} = 3,38 \text{ mL}$.

O AIP % v/v na preparação final é:

$$\frac{3,38 \text{ mL AIP}}{15 \text{ mL de solução}} = \frac{x \text{ mL AIP}}{100 \text{ mL de solução}}; x = 22,5 \text{ mL AIP}/100 \text{ mL de solução} = 22,5\% \approx 23\%$$

Quantidade do ingrediente

Clindamicina 1% \times 15 mL 0,01 \times 15 mL 0,15 g de clindamicina, que é a quantidade em uma cápsula de 150 mg.

Álcool isopropílico 50% (AIP): é necessário preparar esta solução a partir do AIP 70% disponível na farmácia. A quantidade preparada pode ser igual ou maior que 6,75 mL. Foi decidido que serão preparados 10 mL de uma solução a 50%. A quantidade de AIP puro necessária é

$$50\% \times 10 \text{ mL} = 0,5 \times 10 \text{ mL} = 5 \text{ mL}$$

O volume de AIP 70% para dar 5 mL de AIP é:

$$\frac{70 \text{ mL AIP}}{100 \text{ mL de solução 70\%}} = \frac{5 \text{ mL AIP}}{x \text{ mL de solução 70\%}}; x = 7,1 \text{ mL de solução 70\%}$$

Medir 7,1 mL de AIP 70% e qsp 10 mL com água purificada.

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisar as fichas de dados de segurança de todos os componentes. Use um avental limpo e luvas descartáveis.

EQUIPAMENTOS: Nenhum.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Preparar 10 mL de AIP 50% medindo 7,1 mL de AIP 70% em uma proveta de 10 mL e adicionar quantidade suficiente de água purificada para completar o volume de 10 mL. Transferir a solução para uma proveta de 25 mL e acrescentar 10 mL de água purificada para obter uma solução de água purificada e AIP 50% 50:50. Agitar para misturar. Esvaziar o conteúdo de uma cápsula de clindamicina 150 mg em um béquer e adicionar 6 mL da mistura de solvente 50:50 para dissolver o fármaco. Agitar de forma intermitente por 10 a 15 minutos. Filtrar a solução em uma proveta de 25 mL. Usando uma seringa de 3 mL, medir 1,5 mL de propilenoglicol e adicionar à solução do fármaco. Utilizando outra porção de 6 mL de mistura de solvente 50:50, lavar o béquer e filtrar para a solução do fármaco para garantir a total dissolução e transferência. Completar o volume de 15 mL com a mistura de solvente 50:50. Usando um bastão de vidro, misturar bem a solução. Usando um medidor de pH portátil, verificar e registrar o pH da solução. Transferir a solução para um frasco com aplicador. Rotular e dispensar.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma solução clara, incolor com viscosidade aparente próxima àquela da solução água-álcool. Tem o odor característico do álcool isopropílico.

CONTROLE DE QUALIDADE: Verificar o pH da preparação com um medidor de pH portátil: pH = 5,5. O volume real é verificado e está de acordo com o volume teórico de 15 mL.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Becky Bilder, Farmacêutica

VERIFICADA POR: Mary Ann Kirkpatrick, RPh, PhD

FÓRMULA-PADRÃO


NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução tópica de clindamicina a 1%
QUANTIDADE: 15 mL **DATA DE PREPARAÇÃO:** dia/mês/ano **PRAZO DE VALIDADE:** dia/mês/ano
NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123756 **NÚMERO REGISTRO DA FORMULAÇÃO:** SN006

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Data de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Clindamicina (como HCl)	150 mg (base) (1 cápsula)	Premium Generics SN2661	mês/ano	bjf	bb
Propilenoglicol	1,5 mL	JET Labs SN2662	mês/ano	bjf	bb
Álcool isopropílico (AIP) 70%	7,1 mL para fazer 10 mL de AIP 50% usados 6,75 mL da solução 50%	JET Labs SN2663	mês/ano	bjf	bb
Água purificada	qsp 15 mL	Sweet Springs AL0529	mês/ano	bjf	bb

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução clara, incolor com viscosidade aparente próxima à da solução água-álcool. Tem o odor característico do álcool isopropílico. O pH da preparação foi verificado com um medidor de pH portátil: pH = 5,5. O volume real foi verificado e está de acordo com o volume teórico de 15 mL.

RÓTULO

		FARMÁCIA PRÁTICA RUA DOS PAPÉIS, 425 TRITURADOR, CEP 53706 (608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210	
R 123756		Farmacêutico: BB	Data: 00/00/00
Lilly La Lane			Dr. Ozzie Wurtz
Aplicar conforme recomendado sobre a acne pela manhã e a noite ao deitar.			
Solução tópica de clindamicina 1%			
Contém propilenoglicol 10% e álcool isopropílico 23%			
Produto: manipulado		Quantidade: 15 mL	
Reutilização da prescrição: 3		Descartar após: data descrita	

Rótulos auxiliares: Inflamável, manter longe do calor e do fogo. Para uso externo apenas. Este medicamento foi preparado para você em nossa farmácia de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá Srta. La Lane, sou sua farmacêutica, Becky Bilder. Você tem alguma alergia a medicamento? Está usando algum medicamento prescrito ou de venda livre? Esta é uma solução manipulada personalizada de clindamicina para tratar sua acne. Você pode usar da mesma forma que o produto comercial que estava usando antes. Aplique sobre as lesões pela manhã e à noite na hora dormir. Lave e enxágue a área com cuidado, então espere 15 a 30 minutos antes de aplicar a solução. Aplique sobre a área, não apenas nas espinhas. Você usou estes frascos com aplicador antes; eles foram eficientes? Esta solução contém álcool, então mantenha afastada dos olhos e outras partes sensíveis e lave suas mãos após aplicá-la. Como é um líquido inflamável, ela deve ser mantida longe do fogo ou qualquer material que possa provocar fogo. Você teve algum efeito adverso quando usou a clindamicina comercial? Um efeito colateral raro, mas sério, é indicado pelo início de fortes cólicas abdominais ou diarreia, assim, se você apresentar esses sintomas, pare de usá-la e procure o Dr. Wurtz imediatamente. Esta preparação é para uso externo apenas. O frasco deve ficar bem fechado e armazenado à temperatura ambiente e fora do alcance de crianças. Você pode reutilizar a prescrição três vezes. Descarte o medicamento não usado após uma semana (ou a regra de 25%; fornecer a data). Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 27.7

CASO: Beavus Budhead é um paciente de 16 anos, 65 kg e 1,78 m com otite externa (orelha de nadador). Há pouco tempo, ele começou a trabalhar no acampamento de verão local do YMCA no Crystal Lake como salva-vidas e instrutor de natação. Esta manhã, ele acordou com muita dor no ouvido esquerdo. Ele consultou a assistente do Dr. Osgood, Susette Thompson, que diagnosticou uma inflamação e uma leve infecção do canal auditivo externo. Ela e Dr. Osgood querem tentar um tratamento tópico antes de iniciar um antibiótico sistêmico. Beavus relata que não tem outros problemas médicos. Ele tem transtorno de déficit de atenção (DDA) e usa a medicação desde a época de escola. O rapaz relatou que aplica Vaseline Intensive Care Blockout como protetor solar, várias vezes ao dia, quando está na beira da água, ao ar livre.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 714

NOME: *Beavus Budhead*

DATA: 00/00/00

ENDEREÇO: *Traessa Dumbdy, 931*

R

<i>Antipirina</i>	<i>5%</i>
<i>Hidrocortisona</i>	<i>0,5%</i>
<i>Sulfato de neomicina</i>	<i>5 mg/mL</i>
<i>Metabissulfito de sódio</i>	<i>0,1%</i>
<i>Glicerina</i>	<i>25%</i>
<i>Propilenoglicol</i>	<i>25%</i>
<i>Água purificada</i>	<i>qsp 30 mL</i>

AI Bungy 0/00/00

Posologia: instilar quatro gotas no ouvido esquerdo 3 a 4 vezes ao dia

Reutilização da prescrição: 0

Dr. *Norace Osgood*

DEA Nº.: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução otológica de antipirina 5%, hidrocortisona 0,5% e sulfato de neomicina 0,5%

QUANTIDADE: 30 mL**REGISTRO DA FORMULAÇÃO:** SN007**USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA:** Otite externa**VIA DE ADMINISTRAÇÃO:** Otológica

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação da dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Antipirina	1,5 g	Pó branco	1 g/mL de água ou 1,3 mL de álcool	5%	5%	Antipirético, analgésico
Hidrocortisona	150 mg	Pó branco	Muito sol em água, 1g/40 mL de álcool	0,5%	0,5% a 2,5%	Anti-inflamatório
Sulfato de neomicina	150 mg	Pó branco	1 g/mL de água, muito sol em álcool	5 mg/mL (0,5%)	5 mg/mL	Antibiótico
Metabissulfito de sódio	120 mg pesados, 30 mg usados	Pó branco	1 g/2 mL de água, muito sol em álcool	0,1%	0,1%	Antioxidante
Glicerina	7,5 mL	Líquido claro, incolor, viscoso	Miscível com água ou álcool	25%	Variável	Umectante, conservante, veículo
Propilenoglicol	7,5 mL	Líquido claro, incolor	Miscível com água ou álcool	25%	Variável	Umectante, conservante, veículo
Água purificada	qsp 30 mL	Líquido claro, incolor	—	—	—	Veículo

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: Não estão disponíveis dados sobre estabilidade para essa formulação. Devido aos seus vários ingredientes e ao seu sistema de cossolvente, é difícil avaliá-la. Do ponto de vista da estabilidade química, a antipirina em solução aquosa tem sido avaliada e mostrou-se estável, embora seja recomendado o armazenamento em recipientes fechados, protegidos da luz (10). As soluções aquosas de sulfato de neomicina são estáveis em uma ampla faixa de pH, de 2 a 9, mas o fármaco está sujeito à oxidação e recipientes fechados, protegidos da luz, devem ser usados (11). A hidrocortisona é mais difícil de avaliar. Ela sofre oxidação e outras reações de degradação complexas. É mais estável em pH de 3,5 a 4,5, e sua estabilidade é dependente do pH, com quedas acentuadas na inclinação da curva de perfil de pH tanto na região ácida quanto básica (12). A presença do antioxidante metabissulfito de sódio deve melhorar a estabilidade da neomicina e da hidrocortisona contra a degradação oxidativa. É difícil prever a estabilidade física desta solução. A antipirina não é um problema, visto que é solúvel em água e em solventes orgânicos como glicerina e propilenoglicol. Por outro lado, o sulfato de neomicina é solúvel em água, mas não é muito solúvel em solventes orgânicos, enquanto a hidrocortisona é relativamente solúvel em solventes orgânicos (p. ex. 12,7 mg/mL em propilenoglicol (12)), mas é muito pouco solúvel em água. Felizmente, a hidrocortisona e o sulfato de neomicina estão presentes em baixas concentrações, e a preparação usa um sistema cossolvente, porém é difícil prever com certeza que solução resultará. A ordem de mistura é importante no preparo desta solução: inicie adicionando os ingredientes hidrossolúveis na água e a hidrocortisona nos solventes orgânicos; em seguida, misture as soluções cuidadosamente. Finalmente, é preciso observar a preparação final quanto à completa dissolução de todos os componentes. O uso de conservantes adicionais não é necessário, pois 50% da preparação é constituída pelo cossolvente glicerina-propilenoglicol e estes ingredientes agem como conservantes nessa concentração.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A preparação deve ser armazenada em um recipiente fechado, protegido da luz e em temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: A USP recomenda um prazo de validade máximo de 14 dias para formulações líquidas à base de água preparadas a partir de ingredientes na forma sólida, quando não há informações sobre a estabilidade do produto (6).

CÁLCULOS

Dose/concentração: Todas as concentrações estão corretas.

Uma concentração % p/v para rotulagem de sulfato de neomicina pode ser calculada como:

$$\frac{0,005 \text{ g sulfato de neomicina}}{\text{mL de solução}} = \frac{x \text{ g sulfato de neomicina}}{100 \text{ mL de solução}}; x = 0,5\% \text{ sulfato de neomicina}$$

Quantidade do ingrediente

Antipirina: $5\% \times 30 \text{ mL} = 0,05 \times 30 \text{ mL} = 1,5 \text{ g}$

Hidrocortisona: $0,5\% \times 30 \text{ mL} = 0,005 \times 30 \text{ mL} = 0,15 \text{ g} = 150 \text{ mg}$

Sulfato de neomicina: $5 \text{ mg/mL} \times 30 \text{ mL} = 150 \text{ mg}$

Metabissulfito de sódio: $0,1\% \times 30 \text{ mL} = 0,001 \times 30 \text{ mL} = 0,03 \text{ g} = 30 \text{ mg}$

Glicerina e propilenoglicol: $25\% \times 30 \text{ mL} = 0,25 \times 30 \text{ mL} = 7,5 \text{ mL de cada}$

Alíquota de metabissulfito de sódio:

Pesar quatro vezes a quantidade necessária, 120 mg, adicionar água em quantidade suficiente para 8 mL e medir $\frac{1}{4}$ do volume, 2 mL para obter 30 mg. A validade deste cálculo pode ser verificada abaixo:

$$120 \text{ mg} / 8 \text{ mL} = 15 \text{ mg/mL}$$

$$15 \text{ mg/mL} \times 2 \text{ mL} = 30 \text{ mg}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisar as fichas de segurança de todos os componentes. Usar um avental limpo e luvas descartáveis. Evite inalar os pós.

EQUIPAMENTOS: Balança de torção Classe III

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pesar 150 mg de sulfato de neomicina, transferir para um béquer limpo dissolvendo em 4 mL de água purificada. Pesar 120 mg de metabissulfito de sódio, transferir para uma proveta de 10 mL e adicionar água purificada em quantidade suficiente para 8 mL. Agitar para misturar. Medir 2 mL dessa solução e adicionar ao béquer contendo o sulfato de neomicina. Em seguida, pesar 1,5 g de antipirina e adicionar ao béquer. Ela deve se dissolver em 6 mL da água usada, mas uma

pequena quantidade de água pode ser adicionada para completa dissolução. Pesar 150 mg de hidrocortisona e colocar em um béquer limpo separado. Esse fármaco é solúvel em glicerina e propilenoglicol, mas não é facilmente molhado por esses líquidos viscosos, devendo ser molhado com algumas gotas de álcool. Adicionar 7,5 mL de glicerina e 7,5 mL de propilenoglicol e agitar para misturar. Colocar o béquer em um banho-maria e aquecer levemente para dissolver a hidrocortisona. (Alguns segundos em aparelho de micro-ondas também funcionam, mas existe uma preocupação sobre a degradação do fármaco.) Transferir ambas as soluções para uma proveta de 50 mL. Usar água purificada para lavar os béqueres, para garantir a total transferência das soluções, e completar o volume para 30 mL. Utilizando um bastão de vidro, agitar bem e inspecionar para verificar se uma solução clara sem precipitados é obtida. Usando um medidor de pH portátil, verificar e registrar o pH da solução. Transferir a solução para um frasco conta-gotas de ½ oz. (15 mL) e fechar bem. Rotular e dispensar.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma solução clara, incolor ou ligeiramente amarelada com viscosidade aparente um pouco maior que a da água.

CONTROLE DE QUALIDADE: Use um medidor de pH portátil para verificar o pH da preparação: pH 6. O volume real é verificado e está de acordo com o volume teórico de 30 mL.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Al Bungy, Farmacêutico

VERIFICADA POR: Mary Ann Kirkpatrick, RPh, PhD

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução tópica de antipirina 5%, hidrocortisona 0,5% e sulfato de neomicina 0,5%

QUANTIDADE: 30 mL

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

NÚMERO CONTROLE

NÚMERO REGISTRO

DA PRESCRIÇÃO: 123714

DA FORMULAÇÃO: SN007

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Data de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Antipirina	1,5 g	JET Labs SN2691	mês/ano	bjf	ab
Hidrocortisona	150 mg	JET Labs SN2692	mês/ano	bjf	ab
Sulfato de neomicina	150 mg	JET Labs SN2693	mês/ano	bjf	ab
Metabissulfito de sódio	120 mg pesados, 30 mg usados	JET Labs SN2694	mês/ano	bjf	ab
Glicerina	7,5 mL	JET Labs SN2813	mês/ano	bjf	ab
Propilenoglicol	7,5 mL	JET Labs SN2662	mês/ano	bjf	ab
Água purificada	qsp 30 mL	Sweet Springs AL0529	mês/ano	bjf	ab

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução clara, incolor com viscosidade aparente ligeiramente maior que a da água. O pH da preparação foi verificado com um medidor de pH portátil: pH = 6. O volume real foi verificado e está de acordo com o volume teórico de 30 mL.

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123714

Farmacêutico: ABB Date: 00/00/00

Beavus Budhead

Dr. Norace Osgood

Instilar quatro gotas no ouvido esquerdo 3 a 4 vezes ao dia.

Solução otológica de antipirina 5%, hidrocortisona 0,5%, sulfato de neomicina 0,5%

Contém metabissulfito de sódio 0,1%, glicerina 25%, propilenoglicol 25%

Produto: manipulado

Quantidade: 30 mL

Reutilização da prescrição: Não

Descartar após: data descrita

Rótulo auxiliar: Para o ouvido. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá Sr. Budhead, sou seu farmacêutico, Al Bungy. Você está utilizando algum outro medicamento sob prescrição ou de venda livre? Você é alérgico a algum medicamento? O que Sra. Thompson ou o Dr. Osgood falaram sobre este medicamento? Esta é uma solução manipulada personalizada contendo uma associação de fármacos usados para tratar infecções no ouvido. Ela contém neomicina, que é um antibiótico, mais hidrocortisona e antipirina, que são para tratar a dor e a inflamação. Você deve instilar quatro gotas no seu canal auditivo esquerdo 3 a 4 vezes ao dia. Após instilá-las, colocar uma compressa de algodão dentro do seu ouvido para evitar que a solução saia quando levantar sua cabeça. Estou fornecendo esta folha de instruções de como usar gotas otológicas como uma orientação extra (ver Figura 27.1). Se seu quadro não apresentar melhora ou piorar, entre em contato com Sra. Thompson ou o Dr. Osgood. Mantenha o frasco bem fechado, em um local fresco e fora do alcance de crianças. Descarte o medicamento não usado após duas semanas. Esta prescrição não pode ser reutilizada, assim você precisa ir ao consultório do Dr. Osgood ou me avisar se precisar de uma nova solução. Caso você não melhore em duas semanas, deverá procurar a Sra. Thompson ou o Dr. Osgood novamente. Assim que a infecção desaparecer, recomendo que você evite uma recaída instilando 2 ou 3 gotas de álcool em cada ouvido após sair da água. Quer fazer alguma pergunta?



FIGURA 27.1 COMO USAR GOTAS OTOLÓGICAS.

1. Lave as mãos com sabão e água morna.
2. Coloque uma pequena quantidade de medicamento no conta-gotas.
3. Deite-se de lado com o ouvido afetado para cima.
4. Posicione a **ponta** do conta-gotas próxima ao canal auditivo. Evite tocar o instilador na orelha ou em qualquer outro local. Para adultos, puxar o lobo da orelha para cima e para trás; para crianças, para baixo e para trás.
5. Instile o medicamento diretamente no canal auditivo, deixando-o penetrar.
6. Permaneça na mesma posição de 3 a 5 minutos para que o medicamento possa se espalhar pelo canal auditivo; você pode massagear suavemente a área ao redor do seu ouvido para auxiliar na distribuição do medicamento no canal.
7. Coloque uma compressa de algodão na entrada do ouvido para evitar a perda da solução quando a cabeça voltar à posição normal.
8. Recoloque a tampa no frasco e feche bem.

IMPORTANTE

1. Nunca use gotas otológicas se o tímpano estiver danificado.
2. Evite o uso de gotas muito frias ou muito quentes. A medicação deve estar a uma temperatura ambiente ou morna. Se necessário, aqueça o produto, segurando-o em suas mãos por alguns minutos.

NOTA

A aplicação é muito mais fácil quando feita por outra pessoa.

(Imagem reimpressa de Pray, SW. Nonprescription product therapeutics, 2ª ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.)

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 27.8

CASO: Jacob Stone é o paciente de 11 anos do Exemplo de Prescrição 25.4 que foi submetido a um transplante de órgão multivisceral. No começo, ele recebia hidralazina na forma de sachês contendo o pó, mas sua mãe ligou para a farmacêutica Jenni Jackson relatando que o menino não gostava de tomar o pó com alimentos moles. A Sra. Stone queria saber se existia um produto na forma líquida disponível. Jenni informou à mãe de Jacob que não existia um produto comercial na forma líquida, mas havia uma solução oral que ela poderia preparar e Jacob poderia experimentar. Jacob fez um *check-up* de acompanhamento nesta semana, e a Sra. Stone trouxe a prescrição mostrada aqui. Infelizmente, quando o Dr. Farrell escreveu a prescrição, ele não especificou a concentração e sem querer escreveu μg quando deveria ser mg . A Dra. Jackson percebeu o equívoco e ligou para o Dr. Farrell, esclarecendo, assim, a questão.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

Rx # 123215

NOME: *Jacob Stone*

DATA: *00/00/00*

ENDEREÇO: *Círculo Lego, 521*

Rx

Solução oral de hidralazina HCl 0,1% (5 mg/5 mL) J.J.
Dispensar 60 mL

Jennie Jackson 00/00/00

Mudar para 0,75 mg/kg/dia

Posologia: dar ~~0,75~~ µg/kg/dia via oral em quatro doses divididas

Por meio de consulta telefônica com Dr. Farrell, a dose foi alterada conforme indicado aqui.

Reutilização da prescrição: *2*

Dr. *R. Farrell*

DEA Nº.: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução oral de cloridrato de hidralazina 0,1% (5 mg/5 mL)

QUANTIDADE: 60 mL

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SN008

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Anti-hipertensivo

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação da dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Hidralazina HCl	60 mg	Pó branco	Sol em água, ligeiramente sol em álcool	0,75 µg/kg/dia Mudado para 0,75 mg/kg/dia	0,75 mg/kg/dia	Anti-hipertensivo
Solução de sorbitol 70%	18,7 mL	Líquido claro, incolor, viscoso	Miscível em água ou álcool	40% p/v	—	Veículo edulcorante
Propilenoglicol	5,8 mL	Líquido claro, incolor, viscoso	Miscível em água ou álcool	10% p/v	Variável	Solvente, conservante
Metilparabeno	39 mg	Pó branco	Ligeiramente sol em água, facilmente sol em álcool	0,065%	0,05 a 0,25%	Conservante
Propilparabeno	21 mg	Pó branco	Muito sol em água, facilmente sol em álcool	0,035%	0,02 a 0,04%	Conservante
Aspartame	30 mg	Pó branco	Pouco sol em água, ligeiramente sol em álcool	0,05%	0,05%	Edulcorante
Água purificada	qsp 60 mL	Líquido claro, incolor	—	—	—	Veículo

COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE: Esta é uma formulação oficial da USP com estabilidade conhecida. Esta solução é preparada de acordo com a fórmula da Solução Oral de Cloridrato de Hidralazina USP. Sua fórmula é fornecida aqui. A hidralazina tem problemas de compatibilidade e estabilidade com alguns açúcares e aldeídos, assim, preparação com xaropes à base de sacarose e flavorizantes devem ser evitados, exceto no momento da administração (3). A formulação contém os conservantes parabenos.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia USP para esta preparação recomenda o acondicionamento em frascos de plástico ou vidro âmbar, com fechamento resistente contra crianças e armazenamento em refrigerador.

PRAZO DE VALIDADE: A monografia recomenda um prazo de validade de 30 dias para esta formulação (3).

CÁLCULOS

Dose/concentração: Cloridrato de Hidralazina: a dose para este fármaco é de 0,75 mg/kg/dia, dividida em quatro doses, em vez de 0,75 µg/kg/dia, como apresentado nesta prescrição. A farmacêutica ligou para o Dr. Farrell, que agradeceu à Dra. Jackson por avisar do erro e pediu para ela mudar a dose para aquela recomendada.

$$\text{Peso da criança em kg: } \frac{88 \text{ lb}}{2,2 \text{ lb/kg}} = 40 \text{ kg}$$

$$\text{Dose em mg: } \left(\frac{0,75 \text{ mg}}{\text{kg/dia}} \right) \left(\frac{40 \text{ kg}}{1} \right) \left(\frac{\text{dia}}{4 \text{ doses}} \right) = 7,5 \text{ mg/dose}$$

Quantidade de ingrediente:

A fórmula USP para solução oral de cloridrato de hidralazina é fornecida abaixo (3):

Cloridrato de hidralazina	
para solução oral a 0,1%	100 mg
para solução oral a 1,0%	1,0 g
Solução de sorbitol (70%)	40 g
Metilparabeno	65 mg
Propilparabeno	35 mg
Propilenoglicol	10 g
Aspartame	50 mg
Água purificada, qsp	100 mL

Foi decidido preparar a solução a 0,1% (1 mg/mL), pois um volume de 7,5 mL (1 ½ colher de chá) poderia ser administrado. Para reduzir a fórmula anterior e obter 60 mL da solução a 0,1%, precisamos de:

Cloridrato de hidralazina HCl:	$100 \text{ mg}/100 \text{ mL} \times 60 \text{ mL} = 60 \text{ mg}$
Solução de sorbitol:	$40 \text{ g}/100 \text{ mL} \times 60 \text{ mL} = 24 \text{ g}$
Metilparabeno:	$65 \text{ mg}/100 \text{ mL} \times 60 \text{ mL} = 39 \text{ mg}$
Propilparabeno:	$35 \text{ mg}/100 \text{ mL} \times 60 \text{ mL} = 21 \text{ mg}$
Aspartame:	$50 \text{ mg}/100 \text{ mL} \times 60 \text{ mL} = 30 \text{ mg}$
Propilenoglicol:	$10 \text{ g}/100 \text{ mL} \times 60 \text{ mL} = 6 \text{ g}$

O sorbitol 70% tem uma densidade específica de 1,285. O volume desta solução equivalente a 24 g é calculado:

$$\left(\frac{\text{mL de solução de sorbitol}}{1,285 \text{ g de solução de sorbitol}} \right) \left(\frac{24 \text{ g de solução de sorbitol}}{1} \right) = 18,7 \text{ mL de solução de sorbitol}$$

O propilenoglicol tem uma densidade específica de 1,036. O volume desta solução equivalente a 6 g é calculado:

$$\left(\frac{\text{mL de propilenoglicol}}{1,036 \text{ g de propilenoglicol}} \right) \left(\frac{6 \text{ g de propilenoglicol}}{1} \right) = 5,8 \text{ mL de propilenoglicol}$$

A monografia USP declara que esta preparação deve ser rotulada em unidades percentuais e, entre parêntesis, em miligramas por 5 mL, que neste caso seria 0,1% (5 mg/5 mL).

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisar as fichas de segurança de todos os componentes. Use um avental limpo e luvas descartáveis.

EQUIPAMENTOS: Balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pesar 60 mg de hidralazina HCl, 39 mg de metilparabeno, 21 mg de propilparabeno e 30 mg de aspartame. Transferir a hidralazina e o aspartame para um béquer limpo. Adicionar cerca de 20 mL de água purificada ao béquer e agitar para dissolver bem o pó. Usando uma seringa de 20 mL, medir 18,7 mL da solução de sorbitol a 70% e adicionar ao béquer. Colocar os parabenos em um béquer pequeno separado. Com uma seringa de 10 mL, medir 5,8 mL de propilenoglicol e adicionar ao béquer com os parabenos, agitando para dissolver. Transferir a solução do parabeno para o béquer que contém a solução de hidralazina. Usar um pouco de água purificada para lavar o béquer usado na preparação da solução do parabeno em propilenoglicol e transferir o líquido para o béquer contendo a solução de hidralazina. Transferir a solução para um frasco de prescrição âmbar pré-calibrado de 60 mL e adicionar água purificada suficiente para completar o volume de 60 mL. Fechar bem o frasco e agitar para misturar. Inspeccionar a solução quanto à limpidez e testar seu pH com um medidor de pH portátil. Rotular e dispensar.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma solução clara, incolor com viscosidade aparente ligeiramente maior que a da água.

CONTROLE DE QUALIDADE: Verificar o pH da preparação com um medidor de pH portátil: pH = 4,5. (A monografia da USP permite uma faixa de pH entre 3,0 e 5,0.) O volume real foi verificado e está de acordo com o volume teórico de 60 mL.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Jennie Jackson, Farmacêutica

VERIFICADA POR: Mary Ann Kirkpatrick, RPh, PhD

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução oral de hidralazina HCl 0,1% (5 mg/5 mL)

QUANTIDADE: 60 mL

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123215

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SN008

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Data de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Hidralazina HCl	60 mg	JET Labs SN2611	mês/ano	bjf	jj
Solução de sorbitol 70%	18,7 mL	JET Labs SN2612	mês/ano	bjf	jj
Propilenoglicol	5,8 mL	JET Labs SN2613	mês/ano	bjf	jj
Metilparabeno	39 mg	JET Labs SN2614	mês/ano	bjf	jj
Propilparabeno	21 mg	JET Labs SN2615	mês/ano	bjf	jj
Aspartame	30 mg	JET Labs SN2616	mês/ano	bjf	jj
Água purificada	qsp 60 mL	Sweet Springs AL0529	mês/ano	bjf	jj

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução clara, incolor com viscosidade aparente ligeiramente maior que a da água. O pH da preparação foi verificado com um medidor de pH portátil: pH = 4,5. O volume real foi verificado e está de acordo com o volume teórico de 60 mL.

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123215
Jacob Stone

Farmacêutico: JJ Data: 00/00/00
Dr. Farrell

Dar 7,5 mL (uma colher e meia de chá) via oral quatro vezes ao dia.
Você pode misturar com suco ou outra bebida no momento da administração.

Solução oral de hidralazina HCl 0,1% (5 mg/5 mL)

Produto: manipulado

Quantidade: 60 mL

Reutilização da prescrição: 2

Descartar após: fornecer a data

Rótulo auxiliar: Guardar no refrigerador. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Boa tarde, Sra. Stone, é bom vê-la novamente. Aqui está a nova preparação líquida de hidralazina do Jacob. Como você sabe, este medicamento é indicado para controlar a pressão sanguínea. Você deve administrar 7,5 mL ou uma colher e meia de chá quatro vezes ao dia. Você tem uma seringa oral para medir essa quantidade? Você se sente confortável para medir a dose ou gostaria que eu explicasse para ter certeza? Você pode misturar com um suco de frutas ou outra bebida antes de dar ao Jacob. Se você esquecer de administrar uma dose, administre assim que se lembrar, mas se estiver muito perto da próxima dose, pule-a; não duplique as doses. Da mesma maneira que a administração desse fármaco na forma de sachês, esse medicamento pode deixar o Jacob um pouco tonto ou com dor de cabeça. Se isso se tornar um problema, sugiro procurar o Dr. Farrell. Eu sei que Jacob faz consultas regularmente para ter certeza de que está tudo bem. Armazene em refrigerador e descarte o medicamento não usado após um mês; eu coloquei a data no frasco. Mantenha longe do alcance de crianças. Você pode reutilizar esta prescrição duas vezes. Como ela leva algum tempo para ser preparada, sugiro que você me avise antes se precisar de mais solução. Você tem alguma pergunta?

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter (1151). 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 618–623.
2. CDER Data Standards Manual. Rockville, MD: Food and Drug Administration, 2006: Data Element Name: Dosage Form, <http://www.fda.gov/cder/dsm/DRG/drg00201.htm>.
3. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP monographs. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007.
4. Marshall K, Foster TS, Carlin HS, Williams RL. Development of a compendial taxonomy and glossary for pharmaceutical dosage forms. Pharmacopeial forum. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2003; 29(5).
5. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. General notices. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 9–11.
6. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter (795). 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 316–317.
7. Kim MJ, Lim BS, Chang WG, et al. Phosphoric acid incorporated with acidulated phosphate fluoride gel etchant effects on bracket bonding. Angle Orthod 2005 Jul; 75(4): 678–684.
8. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 264–273.
9. Trissel LA. Trissel's stability of compounded formulations, 3rd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 108–111.
10. Trissel LA. Trissel's stability of compounded formulations, 3rd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 35–36.
11. Trissel LA. Trissel's stability of compounded formulations, 3rd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 307–309.
12. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 483–490.

Suspensões

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições e nomenclatura das suspensões

Usos das suspensões

Propriedades requeridas de uma suspensão

Etapas básicas na preparação de uma suspensão

Estabilidade e prazo de validade

Exigências especiais de rotulagem para suspensões

Exemplos de prescrição

I.

DEFINIÇÕES E NOMENCLATURA DAS SUSPENSÕES

- A. Suspensões** “Suspensões são preparações líquidas constituídas de partículas sólidas dispersas em uma fase líquida na qual são insolúveis.” (1)
- B. Outra nomenclatura para suspensões**
1. Embora a palavra *suspensão* seja um termo designado pela USP para formas que são dispersões sólido-líquidas, historicamente vários outros termos, como leite (p. ex., leite de magnésia), magma (p. ex., magma de bentonita), loção (p. ex., loção de hidrocortisona) e xarope (p. ex., xarope de doxiciclina), eram usados como nomes para suspensões. Alguns termos, como *leite* e *magma*, denotavam tipos específicos de suspensões, enquanto outros não eram específicos e estavam relacionados ao sistema físico. Por exemplo, o termo *loção* era empregado para soluções, suspensões e emulsões líquidas, e o termo *xarope* podia ser usado para uma solução ou suspensão.
 2. Como foi discutido no início do Capítulo 27, em 2002 a USP formou um grupo para trabalhar na simplificação e na elucidação da nomenclatura das formas farmacêuticas. No sistema proposto por esse grupo, as formas farmacêuticas seriam denominadas de acordo com sua via de administração (p. ex., oral, tópica), além do seu sistema físico (p. ex., comprimido, solução, suspensão) (2). Por exemplo, em julho de 2007, o nome Loção White USP foi mudado para o termo mais descritivo Suspensão Tópica de Sulfeto de Zinco USP (3).
 3. Visto que o desenvolvimento e a aceitação da mudança para um novo sistema de nomenclatura certamente levará muitos anos, é importante que farmacêuticos e técnicos de farmácia compreendam a nova denominação, mas também reconheçam os vários termos tradicionais usados como nomes para as formas farmacêuticas.
 - a. Leite: um termo tradicional usado para algumas suspensões aquosas orais (1). O nome vem do fato de que o sólido disperso geralmente era um composto inorgânico branco que fazia a suspensão ter aparência de leite.

- b. **Magma:** um termo antigo para suspensões de sólidos inorgânicos com forte afinidade para hidratação, que resultam em uma suspensão com propriedades reológicas semelhantes ao gel e tixotrópica (1). O sólido pode ser uma argila, como bentonita ou caolim, ou um sal inorgânico/orgânico, como subsalicilato de bismuto.
- c. **Loção:** embora este termo tenha sido usado no passado para várias suspensões, emulsões e soluções de uso tópico, o *CDER Data Standards Manual* de 2006 afirma que essa definição está atualmente limitada a emulsões líquidas para aplicação externa sobre a pele (4).
- d. **Xarope:** embora a nomenclatura proposta pela USP recomende a eliminação desse termo, o *CDER Data Standards Manual* inclui xarope como uma forma farmacêutica e a define como “uma solução oral contendo elevadas concentrações de sacarose ou outros açúcares; o termo também tem sido usado para designar qualquer outra forma líquida preparada em um veículo doce e viscoso, incluindo suspensões orais” (2,4).
- C. **Molhabilidade:** quando um líquido desloca o ar da superfície de um sólido e este espontaneamente se espalha ao redor da superfície do sólido, dizemos que o líquido molha o sólido (5).
- D. **Agentes molhantes:** agentes molhantes são aqueles que, quando dissolvidos na água, reduzem o ângulo de contato entre a superfície do sólido e o líquido aquoso e ajudam a deslocar o ar da superfície e substituí-lo pelo líquido aquoso (6).
- E. **Surfactantes:** estes são íons ou moléculas que são adsorvidos nas interfaces (6). Suas estruturas moleculares contêm uma porção hidrofílica e uma hidrofóbica. Eles se orientam nas interfaces reduzindo a energia livre produzida pela presença desta (7). Para uma discussão detalhada sobre surfactantes, ver o Capítulo 20, Surfactantes e agentes emulsificantes.

II. USOS DAS SUSPENSÕES

A. Suspensões orais

1. Com frequência é necessário administrar fármacos sólidos por via oral na forma líquida para pacientes que não podem engolir comprimidos ou cápsulas. Esses pacientes incluem adultos que não podem engolir formas farmacêuticas sólidas, bebês ou crianças que não aprenderam ainda como engolir comprimidos ou cápsulas inteiras, indivíduos internados com tubos nasogástricos e pacientes geriátricos que não são mais capazes de engolir formas farmacêuticas sólidas orais.
2. Uma preparação líquida industrializada deve ser usada, caso esteja disponível, pois o fabricante do medicamento realizou testes de estabilidade e biodisponibilidade com o produto acabado. Embora a indústria farmacêutica fabrique várias preparações líquidas orais, muitos fármacos ainda não são disponibilizados em formas farmacêuticas líquidas. Além disso, nos últimos anos, muitos problemas têm ocorrido devido à escassez de medicamentos, incluindo as preparações líquidas orais. Quando um produto manufaturado não está disponível, os farmacêuticos são requisitados a manipular preparações líquidas orais para os pacientes que necessitam delas.
3. As preparações líquidas podem ser manipuladas na forma de soluções, suspensões ou emulsões, dependendo do estado físico e da solubilidade dos ingredientes ativos. Soluções orais são preparadas para veicular fármacos que são solúveis em água ou em um sistema cossolvente adequado para uso oral. As soluções orais e tópicas são discutidas no Capítulo 27. Se o ingrediente ativo for um líquido imiscível, uma emulsão líquida pode ser formulada; as emulsões líquidas estão descritas no Capítulo 29. Uma suspensão é preparada quando é necessário obter uma preparação líquida contendo um fármaco insolúvel. Em alguns casos, uma forma insolúvel do fármaco é obtida intencionalmente, seja porque o fármaco na forma solúvel exibe baixa estabilidade química, seja porque ele apresenta sabor desagradável.

B. Suspensões para uso tópico e para administração nas membranas mucosas

1. Como ocorre com as suspensões orais, um produto industrializado deve ser usado se estiver disponível.
2. Em geral, as suspensões líquidas tópicas são preparadas pelo farmacêutico quando os dermatologistas entendem que é terapeuticamente desejável criar fórmulas personalizadas para um paciente com uma condição de pele particular. Essas preparações são sistemas dispersos; vários exemplos de suspensões de uso dermatológico são apresentados neste capítulo, e duas emulsões líquidas tópicas são descritas no Capítulo 29.
3. As suspensões também são administradas nas membranas mucosas, incluindo as mucosas nasal, ocular, do ouvido e retal. Embora as suspensões de uso otológico e retal possam ser preparadas com relativa facilidade na farmácia, as suspensões de uso oftálmico e nasal não são comumente preparadas, pois precisam ser estéreis, requerendo a esterilização por calor úmido, já que a filtração para remoção de bactérias removeria os sólidos em suspensão.

C. Suspensões injetáveis

1. Como ocorrem com produtos de uso oftálmico e nasal, as suspensões injetáveis devem ser estéreis, e a maioria desses produtos é fornecida pelo fabricante como suspensões estéreis prontas para administração.
2. Em alguns casos, o fabricante fornece o(s) ingrediente(s) ativo(s) e excipientes necessários em um frasco vedado e estéril, e o farmacêutico, técnico de farmácia ou enfermeiro reconstitui a suspensão, adicionando água ou outro diluente estéril no frasco, no momento da dispensação ou administração.

III.

PROPRIEDADES REQUERIDAS DE UMA SUSPENSÃO

A. Partículas finas de tamanho uniforme

1. Partículas muito finas são desejáveis para suspensões de uso tópico ou oral. Partículas em suspensão geralmente apresentam diâmetro na faixa de 0,5 a 3 micrômetros (μm).
 - a. Partículas finamente divididas e de tamanho uniforme fornecem ótimas dissolução e absorção. Isso é particularmente importante para suspensões que são destinadas ao uso sistêmico.
 - b. Uma preparação suave, não irritante, é essencial para a aceitação do medicamento pelo paciente. Isso é válido tanto para as preparações de uso tópico como para as de uso interno.
 - c. A obtenção de partículas de tamanho reduzido e uniforme é necessária para que as suspensões apresentem velocidades de sedimentação apropriadas.
2. O tamanho de partícula desejado é obtido por meio da escolha da forma do fármaco e do equipamento para manipulação e pelo emprego de técnicas de preparação adequadas.
 - a. Escolha da forma do fármaco
 - (1) Se a prescrição especificar uma determinada forma, ela deve ser empregada, a menos que o médico seja consultado. Por exemplo, se a prescrição contiver enxofre precipitado como ingrediente ativo, essa forma deve ser empregada na formulação.
 - (2) Se o fármaco for disponível em mais de uma forma e esta não for especificada na prescrição, escolha aquela que apresenta o menor tamanho de partícula (p. ex., ácido bórico em pó em vez de ácido bórico em cristais; enxofre coloidal em vez de enxofre precipitado). Entretanto, lembre-se de que partículas muito finas apresentam um alto grau de energia livre de superfície e têm uma tendência maior à agregação e, eventualmente, compactam em uma massa não dispersível (8). Para uma completa discussão desse assunto e de fatores a serem considerados, consulte um livro sobre física farmacêutica.
 - (3) A forma do fármaco ou do produto químico usado na preparação deve ser especificada na prescrição ou no registro da fórmula padrão e no registro da manipulação. Isso garante a uniformidade do produto em cada reutilização da prescrição.
 - b. Equipamentos e técnicas de preparação
 - (1) As suspensões são preparadas nas farmácias empregando-se o gral e o pistilo. A escolha do tipo de gral depende das características dos componentes e do volume da preparação.
 - (2) As técnicas para a redução do tamanho de partículas são discutidas na Seção V.b do Capítulo 25, Pós.
 - (3) Alguns farmacêuticos acham que é possível obter partículas mais uniformes com o tamanho requerido para a preparação de suspensões, passando o pó através de um tamis. Um tamis de número de malha entre 35 a 45 é considerado adequado para esses casos. Um exemplo é a monografia da Suspensão Oral de Cetoconazol Manipulada USP, que declara “Se comprimidos forem empregados, triture-os finamente de modo que eles passem através de um tamis de número de malha 40 ou 45” (3). Os tamises farmacêuticos e seus respectivos tamanhos de malha são descritos e discutidos na Seção IV.e do Capítulo 25. Tamises com tamanhos de malha adequados para manipulação podem ser adquiridos junto a alguns fornecedores de materiais para manipulação.

B. Dispersão uniforme das partículas no veículo líquido

Visto que, em uma suspensão, o sólido não se dissolve, ele deve ser disperso de forma uniforme no veículo líquido. Isso garante a uniformidade da mistura e da dose. Para atingir esse objetivo, (i) o pó insolúvel deve ser adequadamente molhado, ou seja, o ar na superfície das partículas do pó deve ser deslocado pelo líquido, e (ii) qualquer agregado de partículas de pó deve ser rompido em partículas finas e estas, então, devem ser revestidas pelo veículo.

1. Se o veículo líquido tiver baixa tensão superficial, o líquido molhará o sólido com facilidade.
2. Na maioria das situações, entretanto, a água constitui todo ou parte do líquido dispersante; a água apresenta elevada tensão superficial e não molha facilmente os sólidos, em especial fármacos ou outros compostos hidrofóbicos. Quando a água é um dos componentes do veículo,

o emprego de adjuvantes especiais, de técnicas de preparação ou a seleção da ordem de mistura devem ser considerados para obtenção de uma suspensão uniforme. O tipo de adjuvante e os procedimentos de preparação dependem da natureza da fase sólida, dos outros ingredientes na formulação e da via de administração destinada.



Tamisando um pó.

- a. **Pós hidrofílicos insolúveis:** eles são facilmente molhados pela água e por outros líquidos miscíveis em água, usados nas preparações farmacêuticas. Embora não sejam necessários adjuvantes especiais para molhar o pó, o procedimento comum consiste em misturar os pós com uma pequena quantidade de veículo líquido para formar uma pasta espessa. Na preparação, isso geralmente é realizado por trituração, usando gral e pistilo. Isso facilita o atrito entre as partículas, a ruptura dos agregados de partículas do pó e a mistura com o veículo, levando à obtenção de uma suspensão uniforme e suave.
 - (1) Dois exemplos comuns de pós dessa classe são o óxido de zinco e a calamina. O procedimento para obter suspensões desses pós é ilustrado na Suspensão Tópica de Calamina USP, a qual é descrita no Exemplo de Prescrição 28.1.
 - (2) A maioria dos comprimidos industrializados, quando usados como material de partida para a preparação de suspensões, também são facilmente molhados pela água. Eles foram formulados com desintegrantes que absorvem água para potencializar a ruptura do comprimido no trato gastrointestinal. O comprimido é molhado por uma pequena quantidade de água ou glicerina. Após os comprimidos amolecerem, eles são triturados, usando gral e pistilo, de modo a formar uma pasta lisa. Esse procedimento é ilustrado no Exemplo de Prescrição 28.5, descrito neste capítulo e demonstrado no Material complementar *on-line*.
- b. **Pós hidrofóbicos insolúveis:** estes pós não são facilmente molhados pela água. Para molhá-los, pode-se usar um líquido miscível em água apresentando baixa tensão superficial ou, então, um agente molhante pode ser adicionado à água para reduzir sua tensão superficial. Em ambos os casos, lembre-se de considerar a via de administração ao selecionar um adjuvante para melhorar a molhabilidade; os adjuvantes para suspensões de uso oral devem ser aprovados para uso interno.
 - (1) Uso de líquidos miscíveis em água com baixa tensão superficial para molhar os sólidos: Como a água tem tensão superficial de 72,8 dinas/cm (a 20°C) e a glicerina de 63,4 dinas/cm, a glicerina é um agente molhante melhor para fármacos hidrofóbicos do que a água. Os exemplos de líquidos usados para molhar sólidos hidrofóbicos incluem glicerina, álcool, propilenoglicol, polietilenoglicol, surfactantes líquidos ou ingredientes contendo surfactantes. O uso destes líquidos para molhar pós hidrofóbicos é ilustrado no conjunto de fotos coloridas, Figura 5 e nas técnicas de preparação dos Exemplos de Prescrição 28.2 e 28.4.
 - (2) Uso de agentes molhantes: um agente molhante é um surfactante que, quando adicionado à água, melhora sua capacidade de molhar pós hidrofóbicos. Os exemplos incluem sabões, como estearato de sódio, detergentes, como lauril sulfato de sódio e dioctil sulfossuccinato de sódio (docusato de sódio), e surfactantes não iônicos, como o polissorbato 80 (Tween 80). Eles são descritos no Capítulo 20, Surfactantes e agentes emulsificantes.

- c. Se possível, um ingrediente que já se encontre descrito na prescrição deve ser usado para molhar o sólido insolúvel. Caso não exista um líquido ou um surfactante adequado na formulação, use a experiência profissional para decidir se deve adicioná-lo. A adição de uma pequena quantidade de glicerina, álcool ou propilenoglicol quase sempre é útil. Uma fonte prática de surfactante na farmácia é o medicamento usado para o amolecimento das fezes, docusato de sódio. Ele está disponível na forma líquida e em cápsulas de gelatina mole. Se usar uma cápsula, corte o invólucro e transfira o conteúdo para um cálice contendo uma pequena quantidade de água.



Extraindo o surfactante docusato de sódio de uma cápsula de gelatina mole.

C. Lenta sedimentação das partículas (ou seja, velocidade de sedimentação lenta)

Embora seja impossível prevenir completamente a sedimentação das partículas sólidas em suspensão, a velocidade com que isso ocorre pode ser controlada. A Lei de Stokes fornece informações úteis na determinação de quais parâmetros devem ser controlados para retardar a velocidade de sedimentação das partículas de uma suspensão.

$$v = \frac{2r^2(\rho_s - \rho_l)g}{9\eta}$$

em que:

- v = velocidade de sedimentação
- g = aceleração gravitacional
- ρ_s = densidade do sólido
- ρ_l = densidade do líquido
- r = raio das partículas
- η = viscosidade do líquido

Embora a aceleração da gravidade (g) seja uma constante e a densidade do sólido (ρ_s) não possa ser alterada, os outros fatores da Lei de Stokes podem ser manipulados para minimizar a velocidade de sedimentação (v):

1. r : o tamanho da partícula deve ser tão pequeno e uniforme quanto possível. Como discutido previamente, esse parâmetro pode ser controlado por meio da escolha da forma em que o fármaco se apresenta e do uso adequado de técnicas e equipamentos.
2. ρ_l : a densidade do líquido pode ser aumentada. Se a densidade do líquido for igual à densidade do sólido, o termo $(\rho_s - \rho_l)$ será igual a zero, a velocidade de sedimentação será igual a zero e, conseqüentemente, as partículas em suspensão não sedimentarão. Embora isso raramente ocorra (p. ex., a densidade do óxido de zinco é 5,6 g/cm³, enquanto a da água é 1,0 g/cm³), a densidade do meio pode ser manipulada para adequar a velocidade de sedimentação.
 - a. Nas suspensões de uso oral, a densidade do líquido pode ser aumentada pela adição de sacarose, glicerina, sorbitol ou outros adjuvantes solúveis ou miscíveis que sejam aceitáveis para essa via de administração. A glicerina tem densidade de 1,25 g/cm³, o Xarope NF, 1,3 g/cm³ e sorbitol 70%, 1,285 g/cm³.
 - b. Nas suspensões tópicas, qualquer componente solúvel ou miscível inativo aprovado para essa via de administração e que aumente a densidade do veículo pode ser utilizado.

3. η : A viscosidade do líquido pode ser aumentada pela adição de agentes indutores de viscosidade, como goma arábica, goma adragante, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, carbômero, dióxido de silício coloidal, bentonita ou Veegum. As informações detalhadas sobre os agentes indutores de viscosidade e seu uso são fornecidas no Capítulo 19, Agentes indutores de viscosidade.

D. Facilidade de redispersão quando o produto é agitado

1. Os sólidos não devem produzir um sedimento compacto no fundo do frasco após o produto ser mantido em repouso.
 - a. Como citado anteriormente, partículas muito finas têm uma tendência maior de se agregar e eventualmente compactam, formando um sedimento não dispersível por causa da elevada energia livre de superfície associada às partículas. Esse fator deve ser considerado na seleção dos ingredientes para a preparação de suspensões.
 - b. Como a compactação das partículas leva tempo para ocorrer, deve-se estabelecer um prazo de validade conservativo para suspensões que apresentem riscos desse problema ocorrer.
2. A preparação deve ser fluida o suficiente para que a redispersão de partículas sedimentadas seja feita com facilidade ao agitar o recipiente. O líquido também deve escoar livremente do recipiente quando uma dose é administrada ou aplicada. O uso criterioso de agentes indutores de viscosidade ao formular suspensões é importante para alcançar esse objetivo.
3. Uma técnica especial de formulação, a **floculação**, é útil na produção de suspensões que re-dispersam com facilidade.
 - a. A flocculação leva à obtenção de sedimentos com uma estrutura semelhante a uma renda, em que as partículas mantêm-se unidas por ligações fracas. Essas ligações mantêm as partículas unidas quando o produto encontra-se em repouso, mas são facilmente rompidas quando a suspensão é agitada.
 - b. Essa técnica é usada com frequência na indústria farmacêutica para obtenção de suspensões industrializadas. Alguns agentes indutores de viscosidade, como bentonita e goma xantana, formam sistemas floculados; eles estão disponíveis para o farmacêutico e são úteis como agentes de suspensão.
 - c. Vários veículos para suspensão industrializados, como Ora Plus e Suspendol, e os veículos para suspensão oficiais NF, Veículo para Suspensão Oral, Magma de Bentonita, Veículo Estruturado para Suspensão e Veículo Estruturado para Suspensão livre de Açúcar, são exemplos de sistemas floculados úteis na obtenção de suspensões que sedimentam lentamente, mas que são facilmente redispersíveis pela agitação. Um exemplo de veículo industrializado para preparação de suspensões é mostrado no conjunto de fotos coloridas, Figura 6.

IV. ETAPAS BÁSICAS NA PREPARAÇÃO DE UMA SUSPENSÃO

- A. Verifique se a dose e as concentrações estão adequadas.
- B. Revise as Fichas de Informação de Segurança de Produtos Químicos (FISPQs) para cada um dos ingredientes a granel para determinar quais procedimentos de segurança e equipamentos de proteção individuais devem ser usados na manipulação.
- C. Selecione a forma desejada para cada ingrediente sólido. Em alguns casos, ela depende da disponibilidade. Por exemplo, alguns fármacos podem estar disponíveis apenas na forma de comprimidos ou cápsulas.
- D. Calcule a quantidade de cada componente da formulação. Se comprimidos ou cápsulas forem usados como fonte de fármaco, os cálculos e os procedimentos usados variam dependendo da necessidade de empregar um número inteiro ou uma fração de um dado número de unidades.
 1. Se um **número inteiro** de comprimidos ou cápsulas for requerido, deve-se determinar o número correto de unidades a ser adicionado. Não é necessário pesar os comprimidos ou o conteúdo das cápsulas. Para uma ilustração desse procedimento, ver o Exemplo de Prescrição 28.5, que também é demonstrado no Material complementar *on-line*.
 2. Se um **número não inteiro** de unidades for requerido, siga as etapas descritas a seguir. Lembre que os comprimidos e o conteúdo das cápsulas contêm outros adjuvantes que devem ser considerados na determinação da massa de pó que deve ser empregada na preparação da suspensão (ver os Exemplos de Prescrição 25.5 e 25.6, no Capítulo 25, e o Exemplo de Prescrição 28.6, neste capítulo, para exemplos desse procedimento).
 - a. Determine o peso médio de um comprimido ou do conteúdo de pó de uma cápsula. Se apenas uma unidade for necessária, pese apenas um deles. Lembre-se de que no caso das cápsulas, o invólucro não será adicionado na suspensão, não devendo, portanto, ser pesado.
 - b. Use a equação a seguir para determinar a quantidade necessária do pó obtido a partir do comprimido triturado ou do conteúdo de pó da cápsula:



$$\frac{\text{quantidade de fármaco por comprimido ou cápsula}}{\text{massa de um comprimido ou do conteúdo de pó de uma cápsula}} = \frac{\text{quantidade de fármaco necessária}}{x \text{ massa requerida de pó dos comprimidos ou do conteúdo das cápsulas}}$$

$$x = \text{mg ou g de pó do comprimido ou da cápsula}$$

- E. Pese, meça ou conte (comprimidos ou cápsulas) a quantidade calculada para cada um dos ingredientes. Se usar um número não inteiro, triture ou esvazie o número adequado de unidades e pese a quantidade calculada previamente.
- F. Use técnicas para reduzir o tamanho da partícula e misture os pós conforme descrito no Capítulo 25, Pós.
- G. Molhe os pós adicionando uma pequena quantidade de veículo líquido e triture para obter uma pasta espessa uniforme. As etapas F e G podem ser combinadas caso seja necessário.
- H. Adicione o veículo líquido restante em porções com trituração até uma preparação uniforme ser obtida.
- I. Transfira a suspensão para o recipiente final. Para garantir a transferência completa, use parte do veículo restante para lavar o gral e transfira o líquido para o recipiente final. Um funil para pó com diâmetro de haste grande pode ser usado para facilitar a transferência.
- J. Adicione veículo suficiente ao recipiente final para completar o volume desejado da preparação.
- K. Alguns farmacêuticos recomendam que as suspensões sejam homogeneizadas para obter uma melhor uniformidade e estabilidade física. Isso pode ser realizado passando a suspensão em um homogeneizador manual ou em um misturador ou homogeneizador de alta velocidade. Nesse caso, você precisa preparar uma quantidade adicional da suspensão para compensar as perdas no equipamento.

V.

ESTABILIDADE E PRAZO DE VALIDADE

- A. **Estabilidade física do sistema:** a manutenção de partículas pequenas e a facilidade de redispersão são essenciais para a estabilidade física do sistema. Como as suspensões são sistemas fisicamente instáveis, os prazos de validade para essas preparações devem ser mais limitados.
- B. **Estabilidade química dos ingredientes**
 - 1. Para informações específicas, consulte referências como aquelas listadas no Capítulo 37. Exemplos são ilustrados em cada um dos exemplos de prescrições no final deste capítulo.
 - 2. O Capítulo <795> da USP recomenda um prazo de validade máximo de **14 dias** para preparações contendo água, formuladas com ingredientes na forma sólida, quando a estabilidade dos componentes na formulação não é conhecida (9). Ele considera que a preparação será armazenada à temperatura fria (p. ex., refrigerador) (9); embora funcione bem para suspensões de uso oral, as preparações tópicas geralmente são armazenadas à temperatura ambiente, e o prazo de validade pode precisar de ajuste para compensar o emprego de uma temperatura de armazenamento mais elevada. As preocupações sobre a estabilidade química dos fármacos lábeis podem exigir o emprego de prazos de validade mais curtos.
 - 3. O Capítulo <1.151> da USP afirma que as suspensões devem ser armazenadas e dispensadas em recipientes fechados (1).
 - 4. Enquanto tecnicamente é muito fácil preparar suspensões a partir de comprimidos triturados e de veículos para suspensão disponíveis, cuidados devem sempre ser tomados na verificação da estabilidade e na atribuição dos prazos de validade dos produtos manipulados.
- C. **Estabilidade microbiológica**
 - 1. O Capítulo <1.151> da USP afirma que as suspensões devem conter conservantes para proteção contra o crescimento de bactérias, leveduras e fungos (1). Se agentes antimicrobianos forem prescritos como parte da formulação, não é necessário usar conservantes adicionais.
 - 2. Os agentes antimicrobianos e seus respectivos usos são discutidos no Capítulo 16; a importância dos conservantes é apresentada em cada um dos Exemplos de Prescrição.
 - 3. A solubilidade é a maior preocupação na escolha de um conservante para uma solução; as suspensões são sistemas dispersos; portanto, a precipitação do conservante na suspensão é aceitável; uma solução saturada do conservante será mantida e suficiente para a conservação.

VI.

EXIGÊNCIAS ESPECIAIS DE ROTULAGEM PARA SUSPENSÕES

- A. Todas as suspensões são sistemas dispersos e precisam de um rótulo auxiliar “**AGITE BEM ANTES DE USAR**”.
- B. Suspensões para uso externo devem ser rotuladas “**APENAS PARA USO EXTERNO**”.

EXEMPLOS DE PRESCRIÇÃO

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 28.1

CASO: o professor George Helmholtz é um homem de 68 anos, 72 kg, 1,78 m, que recentemente se aposentou de seu emprego na faculdade. Ele e sua esposa compraram uma casa no lago e, hoje, poucas horas depois de ter entrado no lago para colocar seu barco no cais, ele encontrou várias mordidas pequenas vermelhas em seus pés, tornozelos e panturrilhas, que coçavam muito. George foi a um médico local, que diagnosticou como “coceira do lago” (dermatite por cercária). Isso é causado por um linguado que é comum nos lagos da região. Embora sejam autolimitante, as mordidas irritam muito, e a única terapia é o tratamento sintomático da coceira com uma loção suave que contém um eficiente anestésico local.

CLÍNICA DOS MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE, 20, TRITURADOR, CEP 53706 TELEFONE: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
R # 123655	
NOME: <i>Prof. George Helmholtz</i>	DATA: <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Círculo Electron, 2160</i>	
R	<i>Loção de calamina com lidocaína 2%</i>
	<i>Dispensar 180 mL</i>
	<i>J. Joyous 0/00/00</i>
	<i>Posologia: aplicar nas lesões de 4 em 4 horas</i>
Reutilização da prescrição: <i>3</i>	Dr: <i>Marcy Dacy</i>
	DEA N°: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão tópica de calamina com lidocaína 2%
QUANTIDADE: 180 mL

NÚMERO REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SS001

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Antisséptico/anestésico local

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Lidocaína como lidocaína HCl mono-hidrato	4,439 g equivalente a 3,6 g de lidocaína	Agulhas brancas	Insol. em água, sol. em álcool	2%	1% a 5%	Anestésico local
Calamina	14,4g	Pó rosa	Insol. em água e álcool	8%	5% a 20%	Solvente, veículo
Óxido de zinco	14,4g	Pó branco	Insol. em água e álcool	8%	5% a 20%	Adstringente, antisséptico, protetor
Glicerina	3,6 mL	Líquido claro, viscoso	Misc. em água e álcool	2%	—	Umectante, molhante, agente levigante
Magma de bentonita	45 mL	Suspensão cinza	Bentonita é insol. em água e álcool	—	—	Agente de suspensão
Solução de hidróxido de cálcio	qsp 180 mL	Solução turva	—	—	—	Adstringente, veículo

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: A Loção Calamina (agora oficialmente Suspensão Tópica de Calamina) é uma formulação oficial USP (3) conhecida por ser muito estável. A lidocaína está disponível como base livre (MM 234,3) e sal cloridrato mono-hidratado (MM 288,8). A base é insolúvel em água, e o sal é solúvel em água. Seu pK_a é 7,86 (10). A lidocaína é uma amida que está sujeita à hidrólise. Em pH neutro, ela é bem estável em solução aquosa (10), mas essa preparação tem um pH = 12. Nesse pH, o fármaco encontra-se totalmente na forma de base, o que aumentaria sua estabilidade; entretanto, as amidas são menos estáveis frente à hidrólise em pH elevado. Por isso, deve-se ter cuidado ao estabelecer o prazo de validade. Nessa formulação, a concentração de 2% se refere à base; se a base não estiver disponível e o sal cloridrato mono-hidratado for usado, o valor correspondente pode ser calculado multiplicando-se a quantidade de base pela razão de suas massas moleculares, 288,9/234,3. Independentemente da forma usada, o pó deve ser tratado como um fármaco insolúvel e combinado com outros pós insolúveis (calamina e óxido de zinco), pois o sal cloridrato solúvel precipitará imediatamente se for adicionado à solução de hidróxido de cálcio, e parte do fármaco poderia ser perdida por causa da sedimentação no fundo do frasco da solução. Não é necessário adicionar conservantes à preparação, visto que a formulação contém os antissépticos calamina e óxido de zinco e a preparação tem pH elevado, o que desfavorece o crescimento microbiano.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: As monografias USP para Suspensão Tópica de Calamina e soluções de lidocaína recomendam o armazenamento em recipientes fechados (3). Como é uma preparação para uso tópico, o armazenamento deve ser à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: A USP recomenda um prazo de validade máximo de 14 dias para formulações líquidas aquosas preparadas a partir de ingredientes sólidos, quando não existirem informações sobre a estabilidade da formulação (9).

CÁLCULOS

Dose/concentração: Todas as concentrações estão corretas.

Quantidade de ingredientes

Lidocaína (em g): $2\% \times 180 \text{ mL} = 0,02 \times 180 \text{ mL} = 3,6 \text{ g}$

A forma disponível é lidocaína HCl mono-hidratada. A quantidade desse ingrediente que equivale a 3,6 g de lidocaína é calculada:

$$\frac{234,9 \text{ g de lidocaína}}{288,9 \text{ g de lidocaína HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}} = \frac{3,6 \text{ g de lidocaína}}{x \text{ g de lidocaína HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}}; x = 4,439 \text{ g}$$

A fórmula para Suspensão Tópica de Calamina USP é (3):

Calamina	80 g
Óxido de zinco	80 g
Glicerina	20 mL
Magma de Bentonita	250 mL
Solução Tópica de Hidróxido de Cálcio	
quantidade suficiente para fazer	1.000 mL

Ao reduzir esta fórmula para preparar 180 mL:

Calamina e óxido de zinco: $\frac{80 \text{ g}}{1.000 \text{ mL}} = \frac{x \text{ g}}{180 \text{ mL}}; x = 14,4 \text{ g}$

Glicerina: $\frac{20 \text{ mL de glicerina}}{1.000 \text{ mL de loção}} = \frac{x \text{ mL de glicerina}}{180 \text{ mL de loção}}; x = 3,6 \text{ mL de glicerina}$

Magma de Bentonita USP: $\frac{250 \text{ mL de Magma de bentonita}}{1.000 \text{ mL de loção}} = \frac{x \text{ mL de Magma de bentonita}}{180 \text{ mL de loção}}; x = 45 \text{ mL de Magma de bentonita}$

Solução Tópica de Hidróxido de Cálcio USP: esta solução saturada, também conhecida como água de cal, geralmente é preparada na farmácia usando pó de hidróxido de cálcio e água purificada. A solução clara da superfície é decantada no momento do uso. A formulação é descrita na USP, mas também é fornecida no Capítulo 29 deste livro, no tópico Emulsões de sabão nascente. Para esta prescrição, a solução tópica de hidróxido de cálcio está disponível na farmácia.

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise a MSDS de todos os componentes. Vista um jaleco de laboratório limpo, use luvas descartáveis e óculos de segurança. Evite inalar os pós.

EQUIPAMENTOS: Gral de Wedgwood; todas as pesagens são feitas em uma balança de torção Classe III.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Medir 45 mL de Magma de Bentonita e diluir com um volume igual de Solução Tópica de Hidróxido de Cálcio. Pesar 4,439 g de cloridrato de lidocaína mono-hidratado e 14,4 g de calamina e óxido de zinco. Colocar a lidocaína em um gral Wedgwood e adicionar a calamina e o óxido de zinco usando o método da diluição geométrica; triturar bem. Colocar 3,6 mL de glicerina e cerca de 20 mL do Magma de Bentonita diluídos aos pós no gral; triturar até formar uma pasta homogênea. Gradualmente, adicionar o restante do Magma de Bentonita diluído com trituração. Acrescentar cerca de 20 a 30 mL da Solução Tópica de Hidróxido de Cálcio no gral para formar uma suspensão que escoe facilmente. Transferir para um frasco de prescrição de 180 mL pré-calibrado, usando o resto da Solução de Hidróxido de Cálcio para lavar o gral e completar o volume até 180 mL. Fechar bem o frasco e agitar para misturar. Rotular e dispensar.

Nota: Uma alternativa que facilitaria esta preparação seria usar a Loção de Calamina comercial. Neste caso, pese a quantidade desejada de lidocaína e coloque-a em um gral. Adicione uma pequena porção de Loção de Calamina e triture até formar uma pasta homogênea. Adicione aos poucos o restante da Loção com trituração para obter uma suspensão uniforme que escoe facilmente. Transfira para um frasco de prescrição de 180 mL pré-calibrado e use o resto da Loção para lavar o gral e completar o volume até 180 mL.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma suspensão rosa com viscosidade similar à de um xarope. As partículas dispersas sedimentam muito pouco sob repouso, e a preparação é facilmente redispersível quando agitada.

CONTROLE DE QUALIDADE: Volume 180 mL, verifique o pH com papel de faixa de 1 a 14: pH = 12.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Jerilyn Joyous, Farmacêutica

VERIFICADO POR: Pat Schoenfeld, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão Tópica de Calamina com Lidocaína 2%

QUANTIDADE: 180 mL

DATA DE ELABORAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

NÚMERO REGISTRO

DA FORMULAÇÃO: SS001

NÚMERO CONTROLE

DA PRESCRIÇÃO: 123655

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Data de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Cloridrato de lidocaína mono-hidratado	4,439g (contém 3,6 g de lidocaína)	JET Labs SN2815	mês/ano	bjf	jj
Calamina	14,4 g	JET Labs SN2811	mês/ano	bjf	jj
Óxido de zinco	14,4 g	JET Labs SN2812	mês/ano	bjf	jj
Glicerina	3,6 mL	JET Labs SN2813	mês/ano	bjf	jj
Magma de Bentonita	45 mL	JET Labs SN2814	mês/ano	bjf	jj
Solução de Hidróxido de Cálcio	qsp 180 mL	Pract. Pharm. JT1143	mês/ano	bjf	jj

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: a preparação é uma suspensão rosa. Apresenta viscosidade média com sedimentação mínima em duas horas. A preparação é facilmente redispersível com agitação e escoar com facilidade. O pH da preparação foi verificado com tira de pH na faixa de 1 a 14; pH = 12. Volume = 180 mL.

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R_x 123655

Prof. George Helmholtz

Farmacêutico: JJ

Data: 00/00/00

Dr. Marcy Dacy

Aplicar nas lesões a cada quatro horas se necessário.

Suspensão Tópica da Calamina com Lidocaína 2%

Produto: manipulado

Quantidade: 180 mL

Reutilização da prescrição: 3

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: agite bem. Apenas para uso externo. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a sua prescrição.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Prof. Helmholtz, sou Jerilyn Joyous, sua farmacêutica. Você tem alergia a algum medicamento? Está usando outro medicamento? Vi que você começou como membro desta comunidade do lago com um caso de “coceira do lago”. Esta prescrição contém o anestésico local lidocaína na forma de loção suave de calamina; ela vai ajudar a tratar a coceira e a irritação. Aplique sobre as lesões a cada 4 horas, se necessário. Não tente coçar as picadas; em geral a coceira desaparece logo, mas se você machucar a pele, pode provocar uma infecção que levará tempo para desaparecer. Se as lesões não melhorarem ou se a formulação irritar a pele, interrompa o tratamento e procure o Dr. Dacy. Agite bem o frasco antes de usar. O Sr. pode aplicar com auxílio de um algodão ou cotonete na área afetada, mas cuide para que não atinja os olhos e a boca. Lave bem as mãos antes e após a aplicação. Guarde o frasco bem fechado, à temperatura ambiente e fora do alcance de crianças. Descarte o medicamento não usado após dois meses (fornecer data). A prescrição pode ser reutilizada três vezes. Sei que você quer evitar que isso aconteça novamente, nadei nesses lagos por vários anos e meu conselho é que você se enxugue assim que sair da água, removendo os parasitas antes que eles lesionem sua pele. Se o Sr. nadar por muito tempo, deve sair da água com certa periodicidade e se secar. Se estiver trabalhando na praia, aconselho o uso de botas altas e impermeáveis. Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 28.2

CASO: Laura Lovely é uma mulher de 42 anos, 65 kg, 1,57 m de altura que procurou Dr. Felz por causa de uma dermatite de contato diagnosticada por ele como sendo hera venenosa. A paciente retornou de um acampamento com sua família e relatou que fez várias caminhadas em área arborizada. Laura tem diabetes tipo 1 desde os 15 anos, que mantém controlada usando bomba de insulina. Ela também está tomando nabumetona para artrite na parte inferior da coluna. A hera venenosa de Laura é caracterizada por manchas de exantema vermelhas nas mãos, nos braços e nas panturrilhas, áreas em que sente forte coceira. No momento, o exantema está seco e sem exsudato. Dr. Felz orientou-a a lavar imediatamente o cabelo e limpar as unhas para evitar que a toxina residual possa se espalhar para outras áreas do corpo. Ela deve também lavar a roupa que estava usando.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335		
		R # 123687
NOME:	Laura Lovely	DATA: 00/00/00
ENDEREÇO:	Círculo Woodmont, 9	
R	Hidrocortisona 1% Mentol 1/8% Calamina 3 g Alcool Isopropílico 10% Cetaphil 40 mL Água Purificada qsp 60 mL	
		J. Junco 00/00/00
Posologia: aplicar nas áreas afetadas 4 a 6 vezes ao dia para coceira		
Reutilização da prescrição	1	Dr. Kenneth Felz
		DEA NO. _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão Tópica de Hidrocortisona 1%, Mentol 0,125%, Calamina 5%, Álcool Isopropílico 10%, Cetaphil 67%

QUANTIDADE: 60 mL

NÚMERO REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SS002

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Corticoide/antiprurido

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Hidrocortisona	0,6 g	Pó branco	Muito sol. em água 1g/ 40 mL em álcool	1%	0,5% a 2,5%	Anti-inflamatório
Mentol	150 mg pesados – 75 mg usados	Cristais finos com odor de mentol	Ligeiramente sol. em água, muito sol em álcool	0,125%	1% a 3%	Antiprurido, anestésico local
Calamina	3 g	Pó rosa	Insol. em água e álcool	5%	1 a 20%	Protetor
AIP 70%	8,6 mL	Líquido claro com odor de álcool	Miscível em água	10%	Variável	Desinfetante, agente secante
Cetaphil	40 mL	Emulsão líquida	Miscível em água, álcool	67%	—	Veículo emoliente
Água purificada	qsp 60 mL	Líquido claro	—	—	—	Veículo

COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE: As loções tópicas deste tipo, contendo hidrocortisona, têm sido avaliadas e reportadas na literatura. Uma boa revisão sobre o assunto pode ser encontrada na monografia da hidrocortisona no Trissel's Stability of Compounded Formulations (11). As suspensões de hidrocortisona que contêm ingredientes à base de óxido de zinco (calamina é essencialmente óxido de zinco adicionado de 0,5 a 1% de óxido de ferro para produzir a cor rosa) possuem estabilidade limitada. Um estudo mostrou a redução do teor de hidrocortisona em cerca de 7% em uma semana e 10% em duas semanas (12). Os outros ingredientes dessa preparação possuem boa estabilidade em suspensão líquida. Não é necessário o uso de conservantes, visto que a formulação contém 10% de álcool isopropílico (AIP); além disso, o Cetaphil contém parabenos.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: O Capítulo <1.151> da USP recomenda que as suspensões sejam acondicionadas em recipientes fechados (1). Como é uma preparação de uso tópico, o armazenamento deve ser feito à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Usando a literatura citada como referência, estabeleça um prazo de validade de 14 dias.

CÁLCULOS

Dose/Concentração

Concentração de calamina (em m/v %):

$$\frac{3 \text{ g de calamina}}{60 \text{ mL de suspensão}} = \frac{x \text{ g de calamina}}{100 \text{ mL de suspensão}}; x = 5\text{g}/100 \text{ mL} = 5\%$$

Concentração de Cetaphil (em v/v %):

$$\frac{40 \text{ mL de Cetaphil}}{60 \text{ mL de suspensão}} = \frac{x \text{ mL de Cetaphil}}{100 \text{ mL de suspensão}}; x = 66,7 \text{ mL}/100 \text{ mL} = 67\%$$

Todas as concentrações estão de acordo.

Quantidade de ingredientes

Hidrocortisona (em g): $1\% \times 60 \text{ mL} = 0,6 \text{ g}$

Mentol (em g e mg): $1/8\% \times 60 \text{ mL} = 0,125\% \times 60 \text{ mL} = 0,075 \text{ g} = 75 \text{ mg}$

A quantidade de mentol está abaixo da QMP para a balança de torção Classe III. Como o mentol é solúvel em um dos ingredientes prescritos, álcool isopropílico (AIP), o uso de uma alíquota sólido-líquido, usando AIP como solvente seria mais apropriado. As quantidades de uma possível alíquota podem ser determinadas usando o método do fator de diluição, como descrito no Capítulo 10. Nesse caso, um fator de diluição 2 poderia ser usado: pese duas vezes a quantidade de mentol requerida para a prescrição, $75 \text{ mg} \times 2 = 150 \text{ mg}$; dissolva em uma porção de AIP 70% (4 mL seriam uma boa quantidade) e meça a quantidade correspondente ao volume total obtido multiplicado pelo inverso do fator de diluição: $\frac{1}{2} \times 4 \text{ mL} = 2 \text{ mL}$.

IPA (em mL): $10\% \times 60 \text{ mL} = 6 \text{ mL}$

O AIP está disponível em farmácias como uma solução 70% v/v. A seguir, são apresentados os cálculos para obter 6 mL de AIP a partir da solução 70%:

$$\frac{70 \text{ mL IPA}}{100 \text{ mL de IPA 70\%}} = \frac{6 \text{ mL de IPA}}{x \text{ mL de IPA 70\%}}; x = 8,6 \text{ mL de IPA 70\%}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisite as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco limpo, use luvas descartáveis e óculos de segurança. Evite inalar os pós.

EQUIPAMENTOS: Gral de Wedgwood; toda a pesagem é feita em uma balança de torção Classe III.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 150 mg de mentol, 600 mg de hidrocortisona e 3 g de calamina. Dissolva o mentol em 4 mL de álcool isopropílico 70%, previamente medido em uma proveta de 10 mL. Misture a hidrocortisona e a calamina em um gral, pelo método de diluição geométrica. Meça 2 mL da solução de mentol em álcool isopropílico, adicione os 6,6 mL restantes de AIP 70% (para um volume total de 8,6 mL) e, gradualmente, adicione ao gral, por trituração, para molhar os pós e formar uma pasta uniforme. Aos poucos, usando a trituração, adicione cerca de 10 mL de água purificada à pasta. Isso é para diluir o teor de AIP no gral antes de adicionar Cetaphil, pois este tem componentes que são solúveis em álcool isopropílico; uma concentração muito elevada de AIP quebraria a emulsão. Adicione 40 mL de Cetaphil (medidos em uma proveta de 50 mL) em pequenas porções com trituração. Não triture demais a preparação porque Cetaphil tem surfactantes que facilitam a introdução de bolhas de ar ("espuma") na preparação. Use pequenas quantidades adicionais de água purificada para lavar a proveta usada para medir o Cetaphil o gral; adicione uma quantidade suficiente para diluir a preparação fornecendo assim uma suspensão de fácil escoamento. Transfira a suspensão para um frasco pré-calibrado de 2 oz. Use mais água purificada para lavar o gral e facilitar a transferência para o frasco; então complete com água purificada para 60 mL. Feche firmemente o frasco e agite bem. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma suspensão rosa, viscosa. As partículas dispersas sedimentam muito pouco sob repouso, e a preparação é facilmente redispersível quando agitada.

CONTROLE DE QUALIDADE: Volume = 60 mL, verifique o pH com tiras da faixa de 2 a 9: pH = 7.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Juliette Junco, Farmacêutica

VERIFICADO POR: Pat Schoenfeld, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão Tópica de Hidrocortisona 1%, Mentol 0,125%, Calamina 5%, Álcool isopropílico 10%, Cetaphil 67%

QUANTIDADE: 60 mL

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

NÚMERO REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SS002

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123687

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Hidrocortisona	0,6 g	JET Labs SN2821	mês/ano	bjf	jj
Mentol	150 mg pesados, 75 mg usados	JET Labs SN2822	mês/ano	bjf	jj
Calamina	3 g	JET Labs SN2823	mês/ano	bjf	jj
AIP 70%	8,6 mL	JET Labs SN2824	mês/ano	bjf	jj
Cetaphil	40 mL	Galderma JN9636	mês/ano	bjf	jj
Água Purificada	qsp 60 mL	Sweet Springs AL0529	mês/ano	bjf	jj

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma suspensão rosa com viscosidade média. Apresenta sedimentação mínima em 2 horas. É facilmente dispersa quando agitada e apresenta bom escoamento. O pH da preparação foi verificado com tiras de teste de pH na faixa de 2 a 9: pH = 7. Volume = 60 mL.

RÓTULO

FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123687
 Laura Lovely

Farmacêutico: JJ Data: 00/00/00
 Dr. Kenneth Felz

Aplicar nas áreas afetadas a cada 4 a 6 horas, se necessário, para coceira.
 Suspensão Tópica de Hidrocortisona 1%, Mentol 0,125%, Calamina 5%

Contém Álcool Isopropílico 10%, Cetaphil 67%

Produto: manipulado

Quantidade: 60 mL

Reutilização da prescrição: 1

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: agite bem. Apenas para uso externo. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Ola, Srta. Lovely, sou sua farmacêutica, Julliete Junco. Você tem alguma alergia a medicamento? Dr. Felz explicou o objetivo dessa loção e como usá-la? Ela é especialmente formulada para tratar hera venenosa; ela contém hidrocortisona e vários outros ingredientes que vão ajudar a conter a inflamação e a coceira; age como um antisséptico e protege, limpa e lubrifica a pele. Agite bem o frasco antes de usar e aplique a loção nas áreas afetadas a cada 4 a 6 horas, se necessário, para coceira. Tome cuidado para que não entre em contato com os olhos e a boca. Se

piorar ou aparecer alguma irritação, procure o Dr. Felz. Esse frasco tem um lacre de segurança, mas deve ser mantido fora do alcance de crianças. Armazene em temperatura ambiente e mantenha o frasco bem fechado. Descarte o medicamento não usado após duas semanas (fornecer a data). A Srta. pode reutilizar a prescrição mais uma vez. Sei que Dr. Felz explicou como você deve lavar e enxaguar suas roupas e qualquer material que ainda possa ter resíduos da toxina da hera venenosa. Você sabe como identificar a hera venenosa futuramente? Como se diz, “Três folhas são, afaste a mão” (*Leaflets three, let it be*). Procure algumas fotos da hera venenosa na biblioteca ou no escritório de extensão do condado ou na internet. Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 28.3

CASO: Deborah Summit é uma paciente de 16 anos, 63 kg, 1,65 m de altura que procurou Dr. Pasmak para tratar a acne. Ela tentou os produtos comuns de venda livre com pouco sucesso. A adolescente apresenta pápulas inflamadas no rosto, no pescoço e na parte superior das costas. O Dr. Pasmak quer tentar uma suspensão manipulada de enxofre finamente dividido e fenol antes de usar antibióticos. O registro de medicamentos de Deborah indica que hoje ela está usando fluoxetina 20 mg para depressão. Ela informa que também usa ibuprofeno para dor de cabeça e cólica menstrual.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335		
		R # 123633
NOME: <i>Deborah Summit</i>		DATA: <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Triangle Parkway, 857</i>		
R	<i>Fenol</i> <i>Loção White</i> <i>Metilcelulose 1.500 cps 2%</i> CMC Na viscosidade média 2%	<i>1%</i> <i>qsp 60 mL</i>
		J. Junco 00/00/00
<i>Posologia: aplicar nas áreas afetadas pela manhã e à noite</i>		
Foi solicitado ao Dr. Pasmak a troca de metilcelulose para CMC Sódica devido à compatibilidade. JJ		
Reutilização da prescrição: <i>3</i>	Dr: <i>R. Pasmak</i>	
	DEA N°:	

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão Tópica de Sulfeto de Zinco Modificado contendo Fenol 1%

QUANTIDADE: 60 mL

NÚMERO REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SS003

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Antibacteriano para acne

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação da dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Fenol	0,6 g	Cristais bege-claro, com odor característico	1 g/15 mL de água, muito sol. em álcool	1%	0,5% a 2%	Antisséptico; anestésico local
Na CMC visc. méd 2% sol.	30 mL	Líquido claro, viscoso	Misc. em água e álcool	—	—	Indutor de viscosidade; veículo
ZnSO ₄ (para fazer 30 mL de solução White)	1,2 g	Pó branco	Sol. em água	—	—	Para fazer 30 mL de loção White
Potassa sulfurada (para fazer 30 mL de Solução White)	1,2 g	Pedaços grandes, marrom amarelado	Sol em água	—	—	Para fazer 30 mL de loção White
Loção White (agora suspensão tópica de sulfeto de zinco)	30 mL	Suspensão branca	Forma insolúvel ZnS & S mais K ₂ SO ₄	Metade da potência	Concentração total	Antibacteriano, antifúngico, ceratolítico
Água Purificada	qsp	Líquido claro	—	—	—	Solvente, veículo

COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE: A Loção White é uma formulação oficial USP, conhecida atualmente como Suspensão Tópica de Sulfeto de Zinco. É estável, embora a monografia afirme que ela deve ser recém-preparada (3). O fenol também é estável, mas está sujeito à oxidação. É necessário mudar a metilcelulose 1.500 cps para carboximetilcelulose sódica de média viscosidade (CMC Na), pois a metilcelulose é incompatível com o fenol (13). Ambos o fenol e a Suspensão Tópica de Sulfeto de Zinco USP possuem propriedades antimicrobianas, não sendo necessária a adição de conservantes.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia USP para Suspensão Tópica de Sulfeto de Zinco recomenda que esta seja dispensada em recipientes fechados (3). Como é uma preparação de uso tópico, o armazenamento deve ser feito à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: A USP recomenda um prazo de validade máximo de 14 dias para formulações líquidas à base de água preparadas a partir de ingredientes sólidos, quando não existem informações sobre a estabilidade da formulação (9).

CÁLCULOS

Dose/concentração: Todas as concentrações estão de acordo.

Quantidade de ingredientes

Fenol (em g): $1\% \times 60 \text{ mL} = 0,01 \times 60 \text{ mL} = 0,6 \text{ g}$

Na CMC de viscosidade média (em g): $2\% \times 30 \text{ mL} = 0,02 \times 30 \text{ mL} = 0,6 \text{ g}$

Loção White (Suspensão Tópica de Sulfeto de Zinco) USP:

A fórmula para 1.000 mL da Suspensão Tópica de Sulfeto de Zinco dada na USP declara que são necessários 40 g de potassa sulfurada e de sulfato de zinco (ZnSO_4). Para reduzir a fórmula e fazer 30 mL:

$$\frac{40 \text{ g}}{1.000 \text{ mL de suspensão}} = \frac{x \text{ g}}{30 \text{ mL de suspensão}}; x = 1,2 \text{ g de cada}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisite as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco limpo, use luvas descartáveis e óculos de segurança. Tenha muito cuidado quando manusear o fenol, pois o seu contato com a pele pode provocar graves queimaduras.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Gral de Wedgwood; funil e papel para filtração; todas as pesagens são realizadas em balança de torção Classe III.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 0,6 g de fenol e de CMC Sódica de média viscosidade, individualmente. Coloque 30 mL de água purificada (qualquer temperatura) em um béquer pequeno e pulverize a CMC Sódica na superfície. Agite com um bastão de vidro e deixe o líquido em repouso até ficar transparente (cerca de 2 horas). Em seguida, prepare 30 mL de Suspensão Tópica de Sulfeto de Zinco. Pese 1,2 g de ZnSO_4 e de potassa sulfurada e dissolva em 13,5 mL de água, em béqueres separados. Filtre separadamente cada uma dessas soluções; adicione a solução de potassa sulfurada à de ZnSO_4 (o “mau cheiro” do “zinco”) lentamente com agitação constante. Transfira a suspensão para um frasco de 60 mL pré-calibrado como 30 e 60 mL. Utilize Água Purificada para lavar e transferir totalmente a suspensão para o frasco e completar o volume de 30 mL. Transfira o fenol para esse frasco; feche-o firmemente e agite bem para dissolver o fenol. Acrescente a solução de CMC Sódica e use Água Purificada para lavar e transferir essa solução para o frasco e completar o volume de 60 mL. Feche o frasco e agite bem. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma suspensão branca leitosa com partículas muito finas. As partículas sedimentam em um sistema floculado em 20 a 30 minutos; em duas horas, dois terços do frasco estão preenchidos com um sedimento floculado e estruturado. A preparação é facilmente dispersa com agitação.

CONTROLE DE QUALIDADE: Volume 60 mL; verificar o pH com tiras da faixa de 2 a 9: pH = 7,5

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Justiens Junco, RPh

VERIFICADO POR: Pat Schoenfeld, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão Tópica de Sulfeto de Zinco Modificada com Fenol 1%

QUANTIDADE: 60 mL

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

NÚMERO REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SS003

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123633

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Fenol	0,6 g	JET Labs SN2831	mês/ano	bjf	jj
CMC Sódica visc. Méd 2% sol	30 mL	Prac. Pharmacy XX2832	mês/ano	bjf	jj
ZnSO ₄ (para fazer 30 mL de Loção White)	1,2 g	JET Labs SN2833	mês/ano	bjf	jj
Potassa sulfurada (para fazer 30 mL de Loção White)	1,2 g	JET Labs SN2834	mês/ano	bjf	jj
Loção White (agora Suspensão Tópica de Sulfeto de Zinco)	30 mL	—	—	bjf	jj
Água Purificada	qs	Sweet Springs AL0529	—	bjf	jj

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma suspensão branca leitosa com partículas brancas muito finas. Estas começam sedimentar formando um sistema floculado em 25 minutos; em 2 horas, dois terços do frasco mostram um sedimento floculado e estruturado e um sobrenadante turvo. A preparação foi facilmente dispersa sob agitação. O pH da preparação foi verificado com tiras de teste de pH na faixa de 2 a 9: pH = 7,5. Volume = 60 mL.

RÓTULO

FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123633

Deborah Summit

Farmacêutico: JJ

Data: 00/00/00

Dr. R. Pasmak

Aplicar sobre a acne pela manhã e à noite antes de dormir.

Suspensão Tópica de Sulfeto de Zinco 50% contendo Fenol 1%

Produto: manipulado

Quantidade: 60 mL

Reutilização da prescrição: 3

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: agite bem. Apenas para uso externo. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Srta. Summit, sou seu farmacêutico, Justiens Junco. Você tem alguma alergia? Está usando algum medicamento no momento? O que seu médico disse sobre esse medicamento? Essa loção contém vários ingredientes, incluindo fenol e enxofre que são usados para

tratar acne. Agite bem antes de usar e aplique na área afetada pela manhã e antes de dormir. Cuide para que não entre em contato como os olhos e a boca. Você pode aplicá-la com auxílio de um algodão. Limpe as áreas afetadas antes da aplicação e lave suas mãos após usar o produto. Se piorar ou aparecer alguma irritação, interrompa o tratamento e procure Dr. Pasmak. O frasco é possui lacre de segurança, mas mantenha fora do alcance de crianças. Esse medicamento deve ser armazenado à temperatura ambiente. Descarte o medicamento não usado após duas semanas (forneça a data). A prescrição pode ser reutilizada três vezes. Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 28.4

CASO: Dr. Kenneth Arrhenius é um homem de 32 anos, 76,5 kg, 1,75 m de altura. Recentemente conseguiu uma vaga de professor assistente na Universidade Estadual. Desde sua adolescência, ele sofre de dermatite seborreica esporádica, que ocorre especialmente em períodos de estresse. O ressurgimento do problema coincidiu com o início de seu emprego, organização de seu laboratório e com o seu primeiro semestre como professor. Nesse momento, seu distúrbio apresenta-se como áreas vermelhas, descamativas e oleosas no couro cabeludo e várias manchas no rosto. Dr. Gayle obteve sucesso no tratamento desse quadro com uma suspensão manipulada (fornecida aqui) aplicada na hora de dormir, e com o uso de um xampu de sulfeto de selênio 2,5% e emulsão de limpeza à base de Cetaphil pela manhã, e aplicação de Loção de Hidrocortisona 1%. O registro médico do paciente mostra que ele está usando omeprazol 20 mg antes de dormir para refluxo gastresofágico. Ele também relatou que toma Tums para gastrite crônica quando necessário.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335		
		R # 123632
NOME: <i>Dr. Kenneth Arrhenius</i>		DATA: <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Kinetic Hill, 258</i>		
Rx	<i>Enxofre</i>	<i>9 g</i>
	<i>Monoacetato de resorcinol</i>	<i>3 mL</i>
	<i>LCD</i>	<i>9 mL</i>
	<i>Dermabase</i>	<i>qs</i>
	<i>Água Purificada</i>	<i>qsp 90 mL</i>
<i>Posologia: aplicar nas áreas afetada antes de deitar.</i>		
<i>B. Beastly 00/00/00</i>		
Reutilização da prescrição <i>1</i>		Dr: <i>R. F. Gayle</i>
		DEA N°: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão Tópica de Enxofre 10%, LCD 10%, Monoacetato de Resorcinol 3,3%, Dermabase 11%

QUANTIDADE: 90 mL

NÚMERO REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SS004

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Antibacteriano/antisseborreico

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Enxofre coloidal	9 g	Pó muito fino, amarelo claro	Pratic. insol. em água, muito pouco sol em álcool	10% (m/v)	10% (m/v)	Antibacteriano, antifúngico, ceratolítico
Monoacetato de Resorcinol	3 mL	Líquido claro âmbar, viscoso	Pouco sol. em água, sol. em álcool	3,3%(v/v)	1,5 a 3%(v/v)	Antibacteriano, antifúngico
Solução Tópica de Coaltar (LCD)	9 mL	Líquido móvel, marrom escuro	Misc. em água e álcool	10% (v/v)	Variável	Antisseborreico, antipsoriático
Dermabase	10 g	Creme branco	Insol. em água e álcool	11% (m/v)	Variável	Indutor de viscosidade, emoliente
Água Purificada	qsp 90 mL	Líquido claro	—	—	—	Veículo

COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE: O enxofre e o alcatrão (Solução Tópica de Coaltar, também conhecida como LCD ou *liquor carbonis detergens*), nessa preparação, são compatíveis e muito estáveis quando em suspensão. A estabilidade do monoacetato de resorcinol é mais difícil de avaliar. Ele é um éter que sofre hidrólise, mas o resultado é o princípio ativo resorcinol. Uma loção contendo enxofre e monoacetato de resorcinol é descrita na monografia do monoacetato de resorcinol na 16ª edição do *Remington's Pharmaceutical Sciences*, porém não fornece dados sobre estabilidade. Não é necessário conservante uma vez que o enxofre e o monoacetato de resorcinol possuem atividade antimicrobiana. Além disso, o teor de álcool é de 8,4%.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: as monografias USP para Solução Tópica de Coaltar e Suspensão Tópica de Resorcinol e Enxofre recomendam o armazenamento em recipientes fechados; a monografia USP para Monoacetato de Resorcinol recomenda o armazenamento em recipientes fechados, resistentes à luz (3). Como esta é uma preparação de uso tópico, recomenda-se o armazenamento à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Use a prazo de validade de 14 dias para formulações líquidas contendo água preparadas a partir de ingredientes sólidos.

CÁLCULOS

Dose/Concentração:

$$\text{Enxofre (em m/v \%):} \quad \frac{9 \text{ g de enxofre}}{90 \text{ mL de loção}} = \frac{x \text{ g de enxofre}}{100 \text{ mL de loção}}; x = 10 \text{ g}/100 \text{ mL} = 10\%$$

Monoacetato de resorcinol (MR) (em v/v \%):

$$\frac{3 \text{ mL de MR}}{90 \text{ mL de loção}} = \frac{x \text{ mL de MR}}{100 \text{ mL de loção}}; x = 3,3 \text{ mL}/100 \text{ mL} = 3,3\%$$

Solução Tópica de Coaltar USP (LCD) (em v/v \%):

$$\frac{9 \text{ mL de LCD}}{90 \text{ mL de loção}} = \frac{x \text{ mL de LCD}}{100 \text{ mL de loção}}; x = 10 \text{ mL}/100 \text{ mL} = 10\%$$

Teor de álcool:

Adicionamos 9 mL de LCD, a qual contém 84% de álcool. O teor de C_2H_5OH em mL é:

$$84\% \times 9 \text{ mL} = 7,56 \text{ mL}$$

A concentração v/v % de C_2H_5OH na preparação final é calculada como sendo:

$$\frac{7,56 \text{ mL de } C_2H_5OH}{90 \text{ mL de loção}} = \frac{x \text{ mL de } C_2H_5OH}{100 \text{ mL de loção}}; x = 8,4 \text{ mL}/100 \text{ mL} = 8,4\%$$

Todas as concentrações estão de acordo para o uso destinado.

Quantidade de ingredientes

Todas as quantidades são dadas na prescrição, exceto para a Dermabase. A Dermabase é um creme semissólido (o/a), sem fármaco e industrializado. Algumas vezes é adicionado como matéria-prima em suspensões tópicas para agir como agente suspensor e indutor de viscosidade, fornecendo uma loção suave com propriedades emolientes. A quantidade de Dermabase por volume de suspensão é determinada de forma arbitrária e varia conforme a quantidade e tipo de ingredientes sólidos e a viscosidade desejável da preparação. Para essa preparação, foram usados 15 g de Dermabase, e o resultado foi a obtenção de uma preparação cremosa, semissólida, que não escoava facilmente do frasco. O uso de 10 g desse ingrediente (11% m/v) resultou em uma preparação líquida de fácil escoamento e características adequadas para uma suspensão.

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisite as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco limpo, use luvas descartáveis e óculos de segurança. Evite inalar o enxofre.

EQUIPAMENTOS: Gral de Wedgwood; todas as pesagem são realizadas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 9 g de enxofre coloidal e transfira para um gral de vidro. Usando uma seringa de 3 mL, meça 3 mL de monoacetato de resorcinol. Adicione o monoacetato de resorcinol ao enxofre e triture bem para obter uma pasta seca. Pese 10 g de Dermabase e acrescente com trituração à pasta de enxofre. Meça 20 mL de Água Purificada em uma proveta de 25 mL e aos poucos adicione à mistura com o enxofre com trituração. Meça 9 mL de LCD em uma proveta de 10 mL e adicione em porções com trituração à mistura de enxofre. Adicione 15 mL de Água Purificada com trituração e, em seguida, adicione mais água até que a preparação se apresente como uma suspensão de fácil escoamento. Transfira a suspensão para um frasco pré-calibrado de 90 mL. Use água para lavar o gral e completar o volume de 90 mL. Feche o frasco firmemente e agite bem. Rotule e dispense.

Nota: Qualquer mudança na ordem da mistura afeta a viscosidade e aparência (algumas vezes de forma significativa) da preparação final.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A suspensão é um líquido bege, cremoso. É razoavelmente espesso, porém escoar bem após agitação. Não ocorre sedimentação significativa das partículas sólidas durante o repouso, e a preparação é facilmente redispersa sob agitação.

CONTROLE DE QUALIDADE: Volume = 90 mL, verificar o pH com papel na faixa de 1 a 12: pH = 5.

FÓRMULA PADRÃO PREPARADA POR: Bing Beastley, Farmacêutico

VERIFICADO POR: Pat Schoenfeld, RP

FÓRMULA PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão Tópica de Enxofre 10%, LCD 10%, Monoacetato de Resorcinol 3,3%, Dermabase 11%

QUANTIDADE: 90 mL

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

**Nº DE REGISTRO
DA FORMULAÇÃO:** SS004

**Nº DE CONTROLE
DA PRESCRIÇÃO:** 123632

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade empregada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Enxofre coloidal	9 g	JET Labs SS2841	mês/ano	bjf	bb
Monoacetato de Resorcinol	3 mL	JET Labs SS 2842	mês/ano	bjf	bb
Solução Tópica de Coalatar (LCD)	9 mL	JET Labs SS 2842	mês/ano	bjf	bb
Dermabase	10 g	Paddock Labs UV 5692	mês/ano	bjf	bb
Água Purificada	qsp 90 mL	Sweet Springs AL 0529	mês/ano	bjf	bb

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A suspensão é um líquido bege, cremoso; é moderadamente viscoso, mas escoa bem após agitação. Não ocorre sedimentação visível de partículas sólidas em 2 horas.

O pH da preparação foi verificado com papel de pH na faixa de 1 a 12: pH = 5. Volume = 90 mL.

RÓTULO

FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123632

Farmacêutico: BB

Data: 00/00/00

Dr. Kenneth Arrhenius

Dr. R. F. Gayle

Aplicar nas áreas afetadas ao deitar

Suspensão Tópica de Enxofre 10%, LCD 10%, Monoacetato de Resorcinol 3,3%, Dermabase 11%

Teor de álcool: 8,4%

Produto: manipulado

Quantidade: 90 mL

Reutilização da prescrição: 1

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: agite bem. Apenas para uso externo. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Ola, Dr. Arrhenius, sou seu farmacêutico, Bing Beastly. Você tem alguma alergia a medicamento? Está usando outro medicamento sob prescrição ou de venda livre? O Sr. sabe para que serve esse medicamento e como usá-lo? É uma suspensão formulada especialmente para tratar sua seborreia. Contém enxofre, resorcinol e solução de coaltar em uma loção suave. Você deve aplicá-la nas áreas afetadas na hora de dormir. Certifique-se de fechar bem o frasco e agite bem antes de aplicar. O uso de um algodão pode auxiliá-lo na aplicação, mas tome cuidado para que não entre em contato como os olhos e a boca. Limpe as áreas afetadas e lave suas mãos antes da aplicação. O Dr. Gayle informou-me que você também usará o xampu Selsun pela manhã, porém já possui um frasco por causa de uma crise anterior dessa dermatite. Se o produto acabar, avise-nos e prepararemos outro frasco já prescrito pelo Dr. Gayle. Você também deve comprar Cetaphil para limpar a área e loção de hidrocortisona 1% para aplicar pela manhã após o banho. Eu posso ajudá-lo se você quiser. Se o tratamento não funcionar, se o quadro piorar ou se a área ficar irritada ou inflamada, avise seu médico, e tentaremos outra formulação. Tenha cuidado para não espirrar nem deixar a loção cair em suas roupas, pois ela contém um ingrediente à base de alcatrão que pode manchar. O frasco tem um lacre de segurança, mas é melhor mantê-lo fora do alcance de crianças. Ele pode ser armazenado à temperatura ambiente, e o que não for utilizado deve ser descartado após duas semanas (data descrita). O Dr. Gayle autorizou reutilizar a prescrição mais uma vez se você precisar. Quer fazer alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 28.5



CASO: Joseph Wilding é um homem de 75 anos, 78,8 kg, 1,80 m de altura. Há pouco tempo, ele recebeu o diagnóstico de um tumor cerebral; este foi retirado com sucesso por meio de cirurgia, mas o paciente teve um acidente vascular cerebral (AVC) durante o procedimento. Ele foi submetido a uma terapia de reabilitação em um centro local e agora se recupera em casa. Um enfermeiro e um terapeuta o visitam várias vezes na semana, e ele conta com a ajuda de um enfermeiro que o assiste diariamente. O paciente tem uma história de 5 anos de hipertensão, que está bem controlada neste momento com enalapril 10 mg ao dia. Há pouco tempo, sua pressão sanguínea subiu para 140/90 causando edema nos tornozelos. O Dr. Wurtz quer tentar adicionar hidroclorotiazida 25 mg uma vez ao dia ao seu regime medicamentoso. Desde seu AVC, o Sr. Wildling tem dificuldade em engolir comprimidos e cápsulas e, por esse motivo, o Dr. Wurtz pediu a farmacêutica Judy Thompson que preparasse uma suspensão oral de hidroclorotiazida.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335# 123667		
		R # 123667
NOME: <i>Joseph Wilding</i>		DATA: <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Travessa Mockingbird, 568</i>		
R	<i>Hidroclorotiazida</i>	<i>25 mg/5 mL</i>
	<i>Faça uma Suspensão</i>	<i>60 mL</i>
		JET 00/00/00
<i>Posologia: uma colher de chá (5 mL) via oral pela manhã</i>		
Reutilização da prescrição: <i>11 X</i>		Dr: <i>Ozzie Wurtz</i>
		DEA Nº: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão Oral de Hidroclorotiazida 25 mg/5 mL
QUANTIDADE: 60 mL
USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Anti-hipertensivo

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SS005
VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação de dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Hidroclorotiazida como comprimidos de 50 mg	300 mg (6 × comprimidos de 50 mg)	Comprimidos de cor laranja	Pouco sol. em água, sol. em álcool	25 mg dia	25 a 200 mg ao dia	Anti-hipertensivo, diurético
Citrucel	2 g	Pó laranja	MC sol. em água, insol. em álcool	3,33%	variável	Agente suspensor
Benzoato de sódio	120 mg	Pó branco	1 g/1,8 mL de água, 75 mL de álcool	0,2%	0,1 a 0,3%	Conservante
Água purificada	qsp 60 mL	Líquido claro	—	—	—	Veículo

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: A estabilidade da hidroclorotiazida é descrita em The Chemical Stability of Pharmaceuticals. O fármaco é mais estável em pH 4, com meia-vida de 720 dias a 25°C (14). O pó de Citrucel foi selecionado como agente suspensor para os comprimidos de hidroclorotiazida triturados. O Citrucel é um produto à base de metilcelulose com sabor de laranja comercializado como laxante de venda livre a granel. Encontra-se disponível edulcorado com sacarose ou como um produto isento de açúcar, edulcorado com aspartame. Ele proporciona um veículo propício para o preparo de suspensões extemporâneas. Não contém conservantes, dessa forma, um conservante deve ser adicionado para evitar o crescimento de bactérias, leveduras e fungos. O sorbato de potássio ou benzoato de sódio seriam efetivos, visto que as suspensões preparadas com Citrucel possuem pH em torno de 4. Essa formulação usa benzoato de sódio 0,2%.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: Dispense em recipiente fechado. Como é uma preparação oral, deve ser armazenada no refrigerador. Isso aumenta sua estabilidade, tanto química quanto microbiológica, e também melhora o seu sabor.

PRAZO DE VALIDADE: Como é uma formulação que possui alguns dados conhecidos sobre sua estabilidade, existe uma flexibilidade ao determinar sua prazo de validade. Embora ela seja estável por pelo menos seis meses, a quantidade dispensada é um suprimento para apenas 12 dias, assim use uma data de 30 dias.

CÁLCULOS

Dose/Concentração: Dose de 25 mg de hidroclorotiazida (HCTZ) ao dia está de acordo com o prescrito para pacientes idosos.

Quantidade de ingredientes:

HCTZ (em mg): $25 \text{ mg/5 mL} \times 60 \text{ mL} = 300 \text{ mg}$

A HCTZ está disponível como comprimidos de 50 mg. São necessários exatamente seis comprimidos para obter 300 mg.

Citrucel: a quantidade recomendada é 2 g para 60 mL de suspensão.

Conservante: Benzoato de Sódio é o selecionado. A quantidade (em mg) é calculada como sendo:

$$0,2\% \times 60 \text{ mL} = 0,002 \times 60 \text{ mL} = 0,12 \text{ g} = 120 \text{ mg}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Vista um jaleco limpo e use luvas descartáveis.

EQUIPAMENTO ESPECIALIZADO: Gral de vidro; todas as pesagens são realizadas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Coloque seis comprimidos de 50 mg de HCTZ em um gral de vidro e umedeça os comprimidos com uma pequena quantidade de Água Purificada para facilitar a ruptura. Em uma balança eletrônica, pese 120 mg de benzoato de sódio e 2 g de Citrucel. Transfira o Citrucel e o benzoato de sódio para o gral com os comprimidos de HCTZ triturados e, aos poucos, adicione cerca de 40 mL de Água Purificada em porções durante a trituração. Transfira a suspensão para um frasco pré-calibrado de 60 mL. Usando mais Água Purificada, lave o gral e transfira o líquido para o frasco. Adicione Água Purificada para completar o volume. Feche o frasco e agite bem. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma suspensão laranja; é um pouco viscosa e ocorre sedimentação mínima sob repouso. A preparação escoa de modo adequado após agitação.

CONTROLE DE QUALIDADE: Volume = 60 mL, o pH foi verificado com papel de pH da faixa de 1 a 12: pH = 4

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Judith Thompson, RPh

VERIFICADO POR: Pat Schoenfeld, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão Oral de Hidroclorotiazida 25 mg/5 mL

QUANTIDADE: 60 mL

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

NÚMERO REGISTRO

NÚMERO CONTROLE

DA FORMULAÇÃO: SS005

DA PRESCRIÇÃO: 123667

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Hidroclorotiazida na forma comprimidos de 50 mg	300 mg (6 × comprimidos de 50 mg)	BJF Generics XY5739	mês/ano	bjf	jet
Citrucel	2 g	SK-Beecham XX2852	mês/ano	bjf	jet
Benzoato de sódio	120 mg	JET Labs SN2851	mês/ano	bjf	jet
Água purificada	qsp 60 mL	Sweet Springs AL05269	mês/ano	bjf	jet

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma suspensão laranja. É razoavelmente viscosa e não ocorre sedimentação visível sob repouso. A suspensão se torna fluida com a agitação. O pH da preparação foi verificado com papel de pH na faixa de 1 a 12: pH = 4. Volume = 60 mL.

RÓTULO

		
FARMÁCIA PRÁTICA		
RUA DOS PAPÉIS, 425		
TRITURADOR, CEP 53706		
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R 123667	Farmacêutico: JET	Data: 00/00/00
Joseph Wildling		Dr. Ozzie Wurtz
Posologia: uma colher de chá (5 mL) via oral pela manhã		
Suspensão Oral de Hidroclorotiazida 25 mg/5 mL		
Produto: manipulado	Quantidade: 60 mL	
Reutilização da prescrição: 11X	Descartar após: fornecer a data	

Rótulos auxiliares: agite bem. Armazene sob refrigeração. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Wildling, sou sua farmacêutica, Judy Thompson. Aqui está a prescrição para o Sr. Wildling. Como está o tratamento dele em casa? O que Dr. Wurtz falou para você sobre este medicamento? Ele é chamado de hidroclorotiazida e deve reduzir a pressão sanguínea do Sr. Wildling e também o inchaço nos tornozelos. Ele deve tomar uma colher de chá ou 5 mL desse líquido pela manhã. Se a Sra. esquecer de uma dose, administre-a assim que se lembrar, mas se esquecer a dose após um dia, não dobre a dose do dia seguinte, somente pule-a. O nível de potássio do Sr. Wildling precisa ser verificado regularmente, pois esse fármaco pode levar a perda desse elemento. Esta medicação deve elevar a produção de urina, especialmente no início da terapia, devido a esse efeito ela deve ser ingerida pela manhã, assim, ele e a Sra. não precisarão acordar durante a noite para idas ao banheiro. Embora sejam raros, os efeitos colaterais dessa medicação podem incluir distúrbios gástricos, tontura, sensação de cabeça vazia e fezes moles. Se estes ocorrerem e se tornarem incômodos, avise o Dr. Wurtz. Eu lembro que lhe dei uma seringa de uso oral para suspensão de enalapril; a Sra. precisa de outra ou a medida de colher de chá é mais adequada? Armazene o medicamento no refrigerador para aumentar a estabilidade e melhorar o sabor. Agite bem o frasco antes de medir a dose. Descarte o medicamento não usado após um mês. Mantenha longe do alcance de crianças. A prescrição pode ser reutilizada 11 vezes. Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 28.6

CASO: Peter Childs é um menino de 10 anos de 30,6 kg, 1,37 m de altura com diabetes tipo 1, diagnosticada quando ele tinha 5 anos. Atualmente, ele está usando o seguinte regime de insulina: NPH 4 unidades pela manhã e 2 na hora de dormir com lispro em uma faixa de dose variável (0,5 – 1,5 unidades), no café da manhã e no jantar. Além do monitoramento da glicose sanguínea, seus pais mantêm tabelas da função renal de Peter ao coletar periodicamente e medir o volume de urina de 24 horas para avaliar sua quantidade. A última amostra foi 950 mL, estando dentro da faixa normal de 1 a 2 mL/kg/h. Em um exame recente, sua pressão sanguínea estava em 121/81 (elevada para um garoto da sua idade e peso). Ao retornar da sua avaliação, mais uma vez a pressão estava alterada: 120/82; com isso, Dr. Wurtz decidiu prescrever uma dose inicial de captopril 300 µg/kg, 3 vezes ao dia. Os pais de Peter mantêm um monitoramento rigoroso de sua função renal e irão monitorar sua pressão sanguínea. Ele não usa outros medicamentos, exceto antibiótico ocasional para infecção e paracetamol para febre.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123625

NOME: *Peter Childs*DATA: *00/00/00*ENDEREÇO: *Círculo Souffle, 2530*

R

Captopril 300 µg/kg/dose
Xarope edulcorado isento de açúcar qs
Preparar suficiente para 10 dias

JRA 00/00/00

Posologia: dar uma dose 3 vezes ao dia, uma hora antes das refeições

Reutilização da prescrição: *1*Dr: *Ozzie Wurtz*

DEA Nº: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão Oral de Captopril 9 mg/5 mL

QUANTIDADE: 150 mL

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SS006

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Anti-hipertensivo

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação da dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Captopril como comprimidos de 50 mg	270 mg de fármaco a partir de 1.156 mg de pó obtidos a partir dos comprimidos	Comprimidos brancos	1g/6 mL de água, livre sol. em álcool	300 µg/kg 3 × ao dia ou 9 mg 3 × ao dia	300 µg/kg 3 × ao dia ou 9 mg 3 × ao dia	Anti-hipertensivo
Ora-Sweet SF	75 mL	Líquido incolor, claro, viscoso	Mis. em água e álcool	—	—	Veículo dose, viscoso
Ora-Plus	75 mL	Líquido incolor, turvo, viscoso	Mis. em água e álcool	—	—	Veículo suspensor

COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE: O captopril tem estabilidade limitada em solução aquosa. Ele se decompõe por oxidação e é muito sensível em certas condições, incluindo pH, temperatura e presença de íons metálicos (15). Uma pesquisa publicada no AJHP descobriu que uma suspensão preparada a partir de comprimidos triturados em uma mistura de Ora-Sweet SF e Ora-Plus 50:50 teve um teor remanescente de 93% quando armazenada por 10 dias a 5°C (16). Ora-Sweet SF e Ora-Plus contêm conservantes, não sendo necessário adicionar conservantes.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: Essa preparação deve ser dispensada em recipiente fechado, protegido da luz e armazenada no refrigerador. O artigo de pesquisa citado descobriu que no veículo escolhido, o teor de captopril foi reduzido para 86% em 10 dias quando armazenado a 25°C, assim, uma temperatura adequada para armazenamento é essencial. A refrigeração também melhorará o sabor da preparação.

PRAZO DE VALIDADE: Como a formulação possui dados conhecidos sobre a estabilidade, pode-se confiar ao indicar uma prazo de validade de 10 dias. Como foi observado, a temperatura adequada para armazenamento é importante; entretanto, mesmo quando sob refrigeração, o estudo mostrou que o teor da suspensão caiu para 90% em 14 dias.

CÁLCULOS

Dose/concentração: Captopril 300 µg/kg 3 vezes ao dia é uma dose adequada.

Dose (em mg):

$$\text{Peso da criança: } \frac{68 \text{ lb}}{2,2 \text{ lb/kg}} = 31 \text{ kg}$$

$$300 \text{ µg/kg} \times 31 \text{ kg} = 9.300 \text{ µg} = 9,3 \text{ mg} \approx 9 \text{ mg/dose}$$

Quantidade de ingredientes:

Captopril:

$$\text{Quantidade do fármaco para 10 dias: } 9 \text{ mg/dose} \times 3 \text{ doses/dia} \times 10 \text{ dias} = 270 \text{ mg}$$

Ele está disponível como comprimido de 50 mg. O número de comprimidos necessários é calculado como sendo:

$$\frac{270 \text{ mg de captopril necessários}}{50 \text{ mg de captopril/comprimido}} = 5,4 \text{ ou } 6 \text{ comprimidos}$$

Seis comprimidos de 50 mg de captopril (300 mg de captopril) pesam 1.284 mg. A quantidade de pó de comprimido triturado que contém 270 mg de captopril é:

$$\frac{300 \text{ mg de captopril}}{1.284 \text{ mg de pó de comprimido}} = \frac{270 \text{ mg de captopril}}{x \text{ mg de pó de comprimido}}; x = 1.156 \text{ mg de pó de comprimido triturado}$$

O volume da suspensão para 10 dias usando 5 mL/dose:

$$5 \text{ mL/dose} \times 3 \text{ doses/dia} \times 10 \text{ dias} = 150 \text{ mL}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Vista um jaleco limpo de laboratório e use luvas descartáveis.

EQUIPAMENTOS: Gral de vidro; todas as pesagens são realizadas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese seis comprimidos de captopril 50 mg (massa total 1.284 mg ou 214 mg por comprimido). Triture os comprimidos em um gral de vidro e pese 1.156 mg do pó resultante. Coloque o pó em um gral limpo. Em uma proveta, meça 75 mL de Ora-Sweet SF e de Ora-Plus, misture os dois líquidos e agite bem. Adicione aos poucos, com agitação, aproximadamente 20 a 40 mL do veículo misturado no gral. Transfira a suspensão para um frasco de 180 mL pré-calibrado em 150 mL. Usando o veículo, lave o gral e transfira o líquido para o frasco de prescrição para completar o volume de 150 mL. Feche o frasco firmemente e agite bem para misturar. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma suspensão turva, incolor; tem viscosidade média e ocorre pouca sedimentação sob repouso. A preparação é facilmente dispersa quando agitada.

CONTROLE DE QUALIDADE: Volume = 150 mL; verifique o pH da preparação usando tiras de teste de pH da faixa de 4,0 a 7,0: pH = 4,2.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: John Albers, Farmacêutico

VERIFICADO POR: Pat Schoenfeld, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão Oral de Captopril 9 mg/5 mL
QUANTIDADE: 150 mL **DATA DE PREPARAÇÃO:** dia/mês/ano **PRAZO DE VALIDADE:** dia/mês/ano
REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SS006 **NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO:** 123625

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Captopril na forma de comprimidos de 50 mg	270 mg de fármaco a partir de 1.156 mg de pó de comprimido	BJF Generics XY3692	mês/ano	bjf	jra
Ora-Sweet SF	75 mL	Paddock Labs SS2862	mês/ano	bjf	jra
Ora-Plus	75 mL	Paddock Labs SS2863	mês/ano	bjf	jra

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma suspensão turva, incolor. Tem uma viscosidade média com decantação mínima em 2 horas; é facilmente a preparação é uma suspensão turva, incolor. Apresenta viscosidade média e sedimentação mínima em 2 horas de repouso. A preparação é prontamente dispersa sob agitação e escoar com facilidade. Seu pH foi verificado com tiras de teste de pH na faixa de 2 a 7,0; pH = 4,2. Volume = 150 mL.

RÓTULO

 <p>FARMÁCIA PRÁTICA RUA DOS PAPÉIS, 425 TRITURADOR, CEP 53706 (608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210</p>	
R 123625	Farmacêutico: JRA Date: 00/00/00
Peter Childs	Dr. Ozzie Wurtz
Dar uma colher de chá (5 mL) de xarope 3 vezes ao dia, uma hora antes de cada refeição.	
Suspensão Oral de Captopril 9 mg/5 mL	
Produto: manipulado	Quantidade: 150 mL
Reutilização da prescrição: 1	Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: agite bem. Armazene sob refrigeração. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Ola, Sra. Childs, sou o farmacêutico, John Albers. Aqui está a prescrição para o Peter. Ele é alérgico a algum medicamento? Sei que usa insulina, mas atualmente está usando outra medicação? O que Dr. Wurtz falou para você sobre esse medicamento. Informou como usá-lo? É conhecido como *captopril* e deve reduzir a pressão sanguínea de Peter. É importante dar uma colher de chá ou 5 mL, 3 vezes ao dia, aproximadamente uma hora antes de cada refeição. Se a Sra. esquecer de administrar uma dose, faça-a assim lembrar, mas se estiver muito perto da próxima, pule a dose. Embora seja incomum, essa medicação pode provocar tontura ou sensação de cabeça vazia, tosse e algumas reações na pele, como *rash* e coceira. Se esses efeitos adversos ou outros ocorrerem e forem incômodos, avise o médico. O efeito colateral mais comum é a tosse; então se Peter apresentar uma tosse persistente, fale com Dr. Wurtz e avise-o imediatamente se o menino apresentar inchaço do rosto, lábios ou língua e dificuldade para respirar, pois pode indicar uma reação rara, mas grave, ao medicamento. Eu sei que você monitora a glicose sanguínea do Peter. Você também verificará sua pressão sanguínea? Se precisar de ajuda, avise-me, terei prazer em ajudá-la.

A Sra. tem algo para medir com exatidão a dose desse medicamento? É essencial que a suspensão seja armazenada no refrigerador para manter a estabilidade. Agite o frasco bem antes de medir a dose. Descarte o que não for usado após 10 dias. Embora ele tenha um lacre de segurança, mantenha longe do alcance de crianças. A prescrição pode ser reutilizada uma vez. Você tem alguma pergunta?

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter <1151> 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 623.
2. Marshall K, Foster T S, Carlin H S, Williams RL. Development of a compendial taxonomy and glossary for pharmaceutical dosage forms. Pharmacopeial Forum. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2003; 29(5).
3. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2008 USP 31/NF 26. USP Monographs. Rockville, MD: Author, 2007.
4. Food and Drug Administration. CDER Data Standards Manual. Rockville, MD: 2006. Data Element Name: Dosage Form, <http://www.fda.gov/cder/dsm/DRG/drg00201.htm>.
5. Bummer PM. Interfacial phenomena. In: University of the Sciences in Philadelphia, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 283.
6. Sinko PJ. Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 447–461.
7. Zografi G. Interfacial phenomena. In: Gennaro AR, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 19th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1995; 247.
8. Sinko PJ. Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 499–500.
9. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter <795> 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 316–317.
10. Trissel LA. Trissel's stability of compounded formulations, 3rd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 253–255.
11. Trissel LA. Trissel's stability of compounded formulations, 3rd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 212–215.
12. Timmons P, Gray EA. Degradation of hydrocortisone in a zinc oxide lotion. J Clin Hosp Pharm 1983; 8:79–85.
13. Reilly WJ Jr. Pharmaceutical necessities. In: University of the Sciences in Philadelphia, ed. Remington: The science and practice of pharmacy, 21st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 1074.
14. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals, 2nd ed. New York: John Wiley and Sons, 1986; 478–482.
15. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals, 2nd ed. New York: John Wiley and Sons, 1986; 284–289.
16. Allen LV Jr, Erickson MA III. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, Dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health-Syst Pharm 1996; 53: 2179–2184.

Emulsões Líquidas

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Usos de emulsões líquidas

Tipos de emulsões

Propriedades desejáveis de uma emulsão líquida

Preparação dos tipos básicos de emulsões

Compatibilidade, estabilidade e prazo de validade

Exigências especiais de rotulagem para emulsões

Exemplos de prescrição

I. DEFINIÇÕES

A. Emulsões: “As emulsões são sistemas bifásicos nos quais um líquido está disperso em outro na forma de pequenas gotículas” (1).

1. Todas as emulsões para administração oral são líquidas, mas aquelas para administração tópica podem ser líquidas ou semissólidas. Este capítulo inclui as emulsões líquidas; as semissólidas são discutidas no Capítulo 30, Preparações semissólidas: pomadas, cremes, géis, pastas e colódios.
2. Deve-se observar que termos gerais, como *loção*, *linimento* e *líquido* têm sido usados para designar líquidos tópicos, que podem ser soluções, suspensões ou emulsões. Como foi discutido no Capítulo 27, em 2002, a USP criou um grupo para esclarecer a nomenclatura das formas farmacêuticas. Em 2006, ela revisou sua terminologia para ajudar os usuários de medicamentos a diferenciarem formas farmacêuticas tópicas, como loções, cremes, pomadas e pastas (2). De acordo com a FDA CDER Data Standards Manual de 2006, as seguintes definições se aplicam a:
 - a. **Loção:** “Uma forma farmacêutica líquida emulsionada. Esta forma farmacêutica é usada geralmente para aplicação externa sobre a pele” (2). Uma nota de rodapé afirma que tal termo é restrito a emulsões, não sendo mais usado para soluções ou suspensões (2).
 - b. **Linimento:** “Uma solução ou mistura de várias substâncias em óleo, soluções alcoólicas ou de detergentes, ou emulsões destinadas à aplicação externa” (2).

B. Miscível/imiscível: quando dois líquidos são solúveis (i.e., molecularmente dispersos) um no outro em todas as proporções, são chamados de miscíveis; os exemplos incluem água e álcool, e óleo de oliva e óleo de semente de algodão. Alguns pares de líquidos, como óleo de rícino e álcool, são parcialmente miscíveis, o que significa que eles são solúveis um no outro em proporções definidas. Os pares imiscíveis são solúveis de modo imperceptível um no outro em qualquer proporção; os exemplos

incluem água e óleo mineral e álcool e óleo mineral. Informações específicas sobre miscibilidade para solventes farmacêuticos são fornecidas no Capítulo 15, Solventes farmacêuticos e agentes solubilizantes; para uma discussão geral sobre miscibilidade, ver Seção IV.C.2 no Capítulo 27, Soluções.

- C. Emulsificação:** A emulsificação é o processo de criação de uma emulsão a partir de duas fases líquidas imiscíveis. Ela é realizada mediante aplicação de energia ao sistema (p. ex., trituração ou homogeneização) para formar gotículas e criar uma barreira física e/ou eletrostática ao redor destas, prevenindo a sua coalescência. Isso é obtido pelo uso de agentes emulsificantes. As gotículas dispersas são chamadas de *fase interna*, e o líquido ao redor das gotas é chamado de *fase externa*.
- D. Agentes emulsificantes:** esses agentes são surfactantes que se concentram na interface de duas fases imiscíveis, reduzindo a tensão interfacial entre elas, formando uma barreira ao redor das gotículas à medida que estas se formam, prevenindo a sua coalescência. Alguns emulsificantes também aumentam a viscosidade do sistema, retardando a agregação das gotículas e reduzindo a velocidade de cremagem. Os surfactantes e emulsificantes mais usados na manipulação são descritos e discutidos no Capítulo 20, Surfactantes e agentes emulsificantes.
- E. Cremagem:** é a migração de gotículas da fase interna para a parte superior ou inferior da emulsão; esse processo é provocado pela diferença de densidade entre as duas fases, sendo que a direção do movimento depende de a fase interna ser mais ou menos densa do que a fase contínua ou externa.
- F. Coalescência:** é a fusão das gotículas em gotas maiores até a separação completa das fases, de modo que as gotículas não podem ser re-emulsificadas pela simples agitação da preparação. Com ela, a barreira formada pelo(s) agente(s) emulsificante(s) é quebrada ou destruída. Essa coalescência irreversível também é chamada de *quebra da emulsão* (*cracking*).

II.

USOS DE EMULSÕES LÍQUIDAS

- A. Emulsões orais:** como discutido nos capítulos sobre soluções e suspensões, existem ocasiões em que são necessárias preparações líquidas orais. Geralmente, emulsões orais são menos aceitas pelos pacientes do que as soluções e suspensões, devido à sensação desagradável de oleosidade que causam na boca. Por esse motivo, uma emulsão oral só é preparada quando uma preparação líquida de um óleo é necessária ou quando a solubilidade ou as características da biodisponibilidade de um fármaco tornam essa forma farmacêutica a mais adequada.
- B. Emulsões tópicas:** estas são as mais comuns. Suas propriedades de emoliência (suavização da pele) ou proteção são desejadas com frequência em preparações tópicas, e os óleos podem servir para tais funções. Quando eles são emulsificados, tornam-se menos oleosos e mais atraentes aos pacientes do ponto de vista estético.

III.

TIPOS DE EMULSÕES

- A. Óleo em água (o/a):** o óleo está disperso como gotículas em uma fase aquosa. É o tipo mais comum de emulsão, sendo preferido para produtos orais nos quais a sensação oleosa na boca é desagradável. Também é usado para preparações de uso externo, quando é desejada uma preparação fácil de remover e/ou sem sensação de oleosidade.
- B. Água em óleo (a/o):** a água está dispersa como gotículas em uma fase oleosa. Esse tipo é usado para preparações de uso externo, quando são desejadas propriedades de emoliência, lubrificação e proteção.
- C. Fatores que determinam o tipo de emulsão**
 - 1. Emulsificante**

Como descrito no Capítulo 20, alguns emulsificantes formam tanto emulsões a/o como o/a; outros formam apenas um tipo de emulsão.
 - 2. Proporção das fases (i.e., as quantidades relativas de óleo e água)**

Quando os outros ingredientes estão em quantidades iguais, a fase que está presente em maior concentração tende a ser a externa, mas um agente emulsificante que favorece um tipo de emulsão em particular e que forma uma boa barreira na interface pode superar uma proporção de fase desfavorável.
 - 3. Ordem da mistura**

Como a fase presente em maior concentração tende a ser a externa, a fase que é adicionada, geralmente aos poucos, tende a ser a fase interna. A fase externa continuará a incorporar a fase interna adicionada, na forma de pequenas gotículas, até que se torne completamente saturada ou não exista uma quantidade suficiente de agente emulsificante para servir como barreira para prevenir a coalescência. Assim, se uma quantidade maior de fase interna for adicionada, ela será emulsificada de modo insuficiente e permanecerá como gotículas separadas ou a emulsão coalescerá ou, se o agente emulsificante permitir, ocorrerá a inversão de fases. A fase externa, que era a contínua, agora toma a forma gotículas dispersas, ou seja, a fase interna.

IV. PROPRIEDADES DESEJÁVEIS DE UMA EMULSÃO LÍQUIDA

A. Gotículas finamente divididas

Emulsões com gotículas finamente divididas são desejáveis. Muitos fatores podem contribuir para a obtenção de gotas pequenas.

1. Um fator é o método mecânico usado para mistura e cisalhamento de dois líquidos imiscíveis. A indústria farmacêutica utiliza equipamentos especializados para essa tarefa. Para a manipulação, o gral de Wedgwood é muito empregado no processo emulsificação. Homogeneizadores manuais e misturadores de alta velocidade, simples e relativamente baratos, estão disponíveis e podem levar à obtenção de gotículas menores e de tamanho uniforme.
2. Certas técnicas, como a inversão de fases, podem ser usadas para produzir gotículas pequenas e uniformes.
3. Alguns agentes emulsificantes formam emulsões mais finas. Por exemplo, sabões de aminas são emulsificantes mais balanceados do que os sabões de álcalis e formam emulsões mais estáveis com um tamanho de gota menor (3).

B. Cremagem e agregação lenta das gotículas da preparação

1. Embora quase todas as emulsões apresentem tendência à cremagem, a sua velocidade deve ser suficientemente lenta para assegurar a medida correta de uma dose ou a aplicação uniforme do produto.
2. A agregação e a cremagem podem ser reduzidas por meio de uma formação de emulsão adequada e pelo uso de vários adjuvantes, como os agentes indutores de viscosidade. Para controlar a velocidade de cremagem, você pode ajustar alguns parâmetros descritos na Lei de Stokes. Embora essa equação tenha sido desenvolvida para partículas dispersas em suspensões, muitos desses fatores afetam a velocidade de cremagem das gotículas de uma emulsão. Eles incluem o tamanho das gotículas, a viscosidade da fase contínua e a diferença de densidade relativa entre as gotículas e a fase contínua. Para uma discussão mais completa da Lei de Stokes, ver Seção III.C no Capítulo 28, Suspensões.

C. Facilidade de redispersão quando agitada

Embora a agregação e a cremagem sejam inevitáveis, a preparação pode ser formulada de modo que a fase interna seja redispersa com facilidade para formar uma emulsão uniforme sob agitação. Além disso, não deve ocorrer coalescência.

V. PREPARAÇÃO DOS TIPOS BÁSICOS DE EMULSÕES

A. Emulsões de goma arábica (acácia): a goma arábica é a única, entre os polímeros emulsificantes, a ter capacidade de formar emulsões usando apenas o gral de Wedgwood e o pistilo. É, portanto, um ingrediente útil na preparação de emulsões extemporâneas, sendo quase sempre a primeira opção nesse caso.

1. O processo de emulsificação usando goma arábica requer a formação de uma emulsão primária. O termo *emulsão primária* é usado para descrever a emulsão inicial, formada com uma proporção previamente determinada de ingredientes. Essa mistura forma um sistema de viscosidade e consistência ótimas, para que a força de cisalhamento exercida no gral seja maximizada, permitindo a formação de uma emulsão.
2. Proporção de ingredientes para emulsões primárias de goma arábica
 - a. Para óleos fixos, como os óleos vegetais e o óleo mineral, a proporção de óleo-água-goma arábica é 4:2:1. Em geral, óleos fixos (p. ex., óleos vegetais) formam emulsões mais facilmente que o óleo mineral, dessa forma, se for possível escolher os óleos, selecione um óleo fixo.
 - b. A proporção para os óleos voláteis e essenciais é 3:2:1 ou 2:2:1.
 - c. As quantidades absolutas de ingredientes calculadas para a proporção adequada são baseadas no valor total de óleo na formulação. Como a goma arábica forma emulsões óleo em água, o óleo é a fase interna. Portanto, todo óleo presente na formulação deve ser emulsificado na preparação primária. Após sua obtenção, a emulsão pode ser diluída com um pouco de água ou em uma fase miscível em água, se for necessário.
3. Métodos de obtenção da emulsão primária
 - a. **Método da goma seca.** Esse método é geralmente preferido. Suas etapas são descritas a seguir e estão ilustradas no conjunto de fotos coloridas, Figura 7.
 - (1) A quantidade calculada de goma arábica e de óleo da formulação são colocados em um gral de Wedgwood e triturados até a obtenção de uma pasta fluida e macia, sendo que toda a goma deve estar adequadamente molhada pelo óleo.

- (2) A quantidade de fase aquosa, calculada a partir da proporção apresentada anteriormente, é medida em uma proveta **limpa e seca** e adicionada, em uma única vez, com trituração **rápida e vigorosa**.
 - (3) A trituração é continuada até a formação da emulsão primária. Você saberá que isso ocorreu quando o sistema mudar de um líquido oleoso e translúcido para um líquido branco e espesso. O som da trituração também muda para um som crepitante.
 - (4) Depois da formação da emulsão primária, os outros ingredientes da formulação podem ser adicionados.
 - b. **Método da goma úmida.** Neste método, a ordem de mistura é a seguinte:
 - (1) A quantidade adequada de goma arábica é colocada em um gral de Wedgwood e uma pequena porção de um agente molhante miscível em água, como glicerina, é adicionada para molhá-la. Isso é necessário porque a goma arábica em pó forma grumos quando a água é adicionada diretamente sobre ela.
 - (2) A quantidade calculada de água é, então, adicionada aos poucos com trituração.
 - (3) O óleo é adicionado gradualmente com trituração até ser totalmente adicionado e a emulsão primária ser formada.
 - (4) Como no método da goma seca, uma vez que a emulsão primária é formada, a água ou outros ingredientes podem ser adicionados.
 4. Ordem da mistura para emulsões de goma arábica
 - a. **Prepare a emulsão primária** usando primeiro o(s) óleo(s), a goma arábica e a água purificada na proporção adequada.
 - b. Água adicional, líquidos miscíveis em água, incluindo xaropes aromatizados e fármacos e/ou adjuvantes hidrossolúveis, podem ser adicionados diretamente à emulsão primária. Ingredientes solúveis que se apresentam na forma sólida podem ser dissolvidos em água ou em outro solvente antes de serem adicionados à emulsão.
 - c. Ingredientes insolúveis, como óxido de zinco e calamina, devem ser colocados em um gral separado, e a emulsão primária deve ser adicionada aos pós, gradualmente, com trituração. Isso é feito para molhar os pós e reduzir tamanho da partícula e obter, assim, uma preparação lisa e homogênea. Esse processo é ilustrado no Exemplo de Prescrição 29.1.
 - d. Em alguns casos, ingredientes solúveis em óleo podem ser dissolvidos na fase oleosa antes da formação da emulsão primária. Esse caso é ilustrado com os ingredientes ativos avobenzona e oxibenzona no Exemplo de Prescrição 29.1. Se não for possível formar a emulsão primária com ingredientes extras ou com os usados na fase oleosa, eles devem ser manipulados conforme descrito na letra c.
 5. Conservação e armazenamento
 - a. O Capítulo <1.151> da USP afirma que são necessários conservantes para todas as emulsões (1). Isso é especialmente importante com as emulsões de goma arábica, pois elas são mais suscetíveis ao crescimento microbiano (especialmente fungos).
 - b. Essas emulsões têm um pH na faixa de 4,5–5,0, exceto se a formulação tiver um ingrediente que altere o pH. Assim, conservantes que precisam de um pH ligeiramente ácido, como ácido benzoico ou ácido sórbico, são conservantes efetivos para emulsões de goma arábica. Para a emulsão de goma arábica oficial, Emulsão de Óleo Mineral USP, o uso de ácido benzoico a 0,2% ou álcool de 4 a 6% é recomendado. O ácido benzoico pode ser adicionado na sua forma de sal sódico. O metilparabeno 0,2% com propilparabeno 0,02% é também um sistema conservante aceitável. Conservantes do tipo amônio quaternário, como cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio e cloreto de cetilpiridínio, não são recomendados, pois são inativados por meio da ligação com a goma arábica.
 - c. Para melhorar a estabilidade e o paladar, as preparações de uso interno devem ser armazenadas no refrigerador. Preparações de uso externo são geralmente armazenadas em temperatura ambiente controlada.
 6. Uma descrição completa da goma arábica, incluindo suas incompatibilidades e limitações, é fornecida no Capítulo 19, Agentes indutores de viscosidade.
- B. Emulsões de sabões nascentes:** O termo *nascente* significa começar a existir ou a se desenvolver. Como o nome sugere, o emulsificante é formado à medida que as emulsões são preparadas. Esses produtos são sabões leves ou pesados e são discutidos no Capítulo 20, Surfactantes e agentes emulsificantes. Esta seção se concentra em um tipo de emulsão, chamada de emulsão de água de cal, na qual o emulsificante oleato de cálcio é formado quando a solução tópica de hidróxido de cálcio (água de cal) é adicionada a um óleo vegetal contendo ácido oleico.
1. Fase oleosa

- a. O óleo de oliva foi o óleo originalmente usado nessas preparações, porque, de todos os óleos vegetais, é o que contém a maior quantidade de ácidos graxos livres necessários para formar o agente emulsificante.
 - b. O óleo de oliva pode ser substituído por outros óleos vegetais; entretanto, nesse caso, devem ser adicionados mais ácidos graxos livres na forma de ácido oleico.
 - c. Dependendo da sua origem, o óleo de oliva pode precisar da adição de ácido oleico. É aconselhável adicionar de 3 a 5 gotas de ácido oleico a cada 30 mL de óleo de oliva ou 1 a 1,5 mL de ácido oleico a cada 30 mL de qualquer outro óleo vegetal antes de o processo de emulsificação iniciar. A adição de ácido oleico pode ser realizada gota a gota durante a formação da emulsão se for necessário. Este processo é ilustrado no Exemplo de Prescrição 29.2.
2. A água de cal deve ser recém-preparada. A fórmula pode ser encontrada na USP em Solução Tópica de Hidróxido de Cálcio. Ela é reproduzida aqui (4):

Hidróxido de cálcio	3 g
Água Purificada	1.000 mL

Adicionar o hidróxido de cálcio em 1.000 mL de Água Purificada fria e agitar a mistura durante uma hora. Deixar o excesso de hidróxido de cálcio decantar. Usar apenas o líquido claro da superfície.



3. Métodos de preparação
- a. Método da garrafa: neste método, quantidades equivalentes de óleo (que contém uma porção adequada de ácido oleico) e água de cal são colocadas em uma garrafa. A garrafa é agitada vigorosamente para formar a emulsão. A emulsão pode ser usada como agente molhante de ingredientes sólidos insolúveis. Este método é ilustrado no conjunto de fotos coloridas, Figura 8, e o procedimento é demonstrado no Material complementar *on-line*.
 - b. Método do gral: esse método é frequentemente preferido quando a formulação contém ingredientes sólidos insolúveis, como óxido de zinco ou calamina. Esses sólidos se concentram na interface óleo-água à medida que emulsão está sendo formada, aumentando a barreira interfacial, o que melhora a estabilidade do sistema. Com esse método, os sólidos são colocados em um gral. O óleo (contendo o ácido oleico) é adicionado aos poucos com trituração até que uma pasta homogênea dos pós e do óleo seja obtida. A água de cal é então adicionada em porções com trituração para formar a emulsão.
4. Ordem da mistura: esta depende do método de formação da emulsão, como foi descrito.
- a. Em qualquer um dos métodos, líquidos miscíveis em água e fármacos hidrossolúveis devem ser adicionados à água de cal antes da sua adição às garrafas ou ao gral para emulsificação. Isso porque a água é a fase interna.
 - b. Como o óleo é a fase externa, ingredientes solúveis ou miscíveis no óleo podem ser adicionados a ele antes do processo de emulsificação ou à emulsão, após a fase aquosa ter sido emulsionada.
 - c. Ingredientes insolúveis devem ser colocados em um gral. Se o método da garrafa for usado, a emulsão formada pode servir como um agente molhante na trituração e na incorporação desses sólidos. Os sólidos insolúveis nunca devem ser apenas adicionados nas garrafas e agitados. Como descrito anteriormente, quando o método do gral é usado, os ingredientes insolúveis podem ser colocados neste ao iniciar a manipulação. Em todos os casos, o líquido molhante deve ser adicionado em porções, com trituração, para assegurar a formação de uma preparação homogênea.
5. Lidando com incompatibilidades: conforme indicado na Seção III.C sobre sabões, no Capítulo 20, a adição de ingredientes ácidos às emulsões que empregam emulsificantes do tipo sabão desloca o equilíbrio da forma sal do sabão, que é a forma que apresenta atividade de superfície, para a forma de ácido não dissociado, que é solúvel no óleo. Isso destrói a barreira necessária para a manutenção da emulsão.
- a. Exemplos de ingredientes ácidos comumente usados em preparações tópicas que podem ser prescritos em emulsões de sabões nascentes incluem fenol, resorcinol, mentol, ácido salicílico, ácido láctico, ácido acético, solução de acetato de alumínio (solução de Burow) e solução de subacetato de alumínio.
 - b. O emulsificante pode ser protegido contra esses ingredientes que reduzem o pH pela incorporação prévia destes em 2 a 4 g de uma base de absorção (p. ex., lanolina, Petrolato Hidrofílico USP, Aquabase, Aquafor) por 30 mL de fase oleosa, antes de serem incorporados à formulação. Esse procedimento é ilustrado no Exemplo de Prescrição 29.2.
6. Conservação e armazenamento

- a. Conservantes geralmente não são necessários para emulsões de água de cal, pois o hidróxido de cálcio gera um pH elevado que é desfavorável ao crescimento microbiano ou de fungos. Além disso, são emulsões para uso externo que, com frequência, contêm agentes antissépticos.
- b. Se for necessário a adição de um conservante, álcool ou parabenos são adjuvantes aceitáveis. Ácido benzoico/benzoato de sódio e ácido sórbico/sorbato de potássio não são eficientes, por causa do pH alcalino dessas emulsões.
- c. Como as preparações para uso externo, as emulsões de sabões nascentes devem ser armazenadas em temperatura ambiente controlada.



C. Emulsões com surfactantes não iônicos: os emulgentes mais comuns para emulsões líquidas são as associações de polissorbato com ésteres do sorbitano, também conhecidos como surfactantes Tween-Span.

1. Quantidade total necessária de emulgente

- a. Uma concentração de 2 a 5% (m/v) é recomendada para as emulsões líquidas. Algumas referências relatam que o uso de uma quantidade superior proporciona preparações mais estáveis. Isso significa que, para 100 mL, uma quantidade total de 5 g da associação de polissorbato e éster do sorbitano é empregada.
- b. Outras referências recomendam que a quantidade de emulsificante usada depende da quantidade de fase interna a ser emulsionada. Nesse caso, sugere-se uma quantidade de 10 a 20% (m/v) de fase interna.

2. Quantidades relativas das associações de emulgente

- a. Foi necessário desenvolver um sistema que auxiliasse os formuladores a tomar decisões sistemáticas sobre as quantidades e os tipos de surfactantes a serem usados na obtenção de emulsões de máxima estabilidade. Griffin solucionou esse problema ao desenvolver o sistema do equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) (5). Ele é baseado no fato de que todos os surfactantes possuem uma porção hidrofílica (afinidade com a água) e outra lipofílica (afinidade com o óleo). O equilíbrio entre as duas partes varia de acordo com o surfactante. Números de 1 a 20 foram dados aos surfactantes, com base nesse equilíbrio, sendo que os menores foram dados para os compostos lipofílicos, e os maiores para os compostos hidrofílicos. A antiga empresa Atlas Powder Company, que originalmente desenvolveu e comercializou vários surfactantes não iônicos, incluindo Span, Tween, Arlacel, Brij e Myrj, desenvolveu e defendeu tal sistema.
- b. Os surfactantes Span e Arlacel são considerados lipofílicos, com valores de EHL na faixa de 1,8 a 8,6. Eles tendem a formar emulsões a/o. Os Tweens apresentam valores de EHL na faixa de 9,6 a 16,7, são mais hidrofílicos e tendem a formar emulsões o/a. A Tabela 29.1 apresenta os valores de EHL de alguns surfactantes não iônicos mais usados na manipulação.
- c. Também foram realizados trabalhos experimentais para determinar os valores de “EHL requeridos” para vários tipos de formulações e ingredientes. A Tabela 29.2 apresenta alguns desses

Tabela 29.1 Valores de EHL de alguns surfactantes

SURFACTANTE	EHL
Trioleato de sorbitano (Span 85)*	1,8
Triestearato de sorbitano (Span 65)*	2,1
Sesquioleato de sorbitano (Arlacel 83)*	3,7
Monoestearato de glicerila, NF	3,8
Mono-oleato de sorbitano, NF (Span 80)*	4,3
Monoestearato de sorbitano, NF (Span 60)*	4,7
Monopalmitato de sorbitano, NF (Span 40)*	6,7
Monolaurato de sorbitano, NF (Span 20)*	8,6
Triestearato de polioxietilenosorbitano (Tween 65)*	10,5
Trioleato de polioxietilenosorbitano (Tween 85)*	11,0
Monoestearato de polietilenoglicol 400	11,6
Polissorbato 60, NF (Tween 60)*	14,9
Monoestearato de polioxietileno (Myrj 49)*	15,0
Polissorbato 80, NF (Tween 80)*	15,0
Polissorbato 40, NF (Tween 40)*	15,6
Polissorbato 20, NF (Tween 20)*	16,7

*ICI Américas, Inc., Wilmington, Delaware.

Tabela 29.2 Valores de “EHL requeridos” de alguns ingredientes

INGREDIENTE	EMULSÃO	
	a/o	o/a
Ácido láurico	–	15 a 16
Ácido oleico	–	17
Ácido esteárico	6	15
Álcool cetílico	–	15
Álcool laurílico	–	14
Álcool estearílico	–	14
Lanolina anidra	8	10
Óleo de rícino	6	14
Óleo de semente de algodão	5	10
Óleo mineral	5	12
Óleo de oliva	6	14
Petrolato	5	12
Cera de abelhas	4	12
Parafina	4	11

valores para emulsões o/a e a/o com ingredientes farmacêuticos comuns. Alguns exemplos de cálculos usando valores de EHL são apresentados a seguir, e o Exemplo de Prescrição 29.3, que também é demonstrado no Material complementar *on-line*, fornece uma ilustração adicional.

- d. Quando uma formulação contém uma mistura de ingredientes oleosos e ceras, o “EHL requerido final” é calculado somando-se as contribuições dos valores de equilíbrio hidrófilo-lipófilo de cada um dos ingredientes da mistura. A contribuição de um ingrediente individual é determinada pela multiplicação do seu valor de EHL requerido pela sua fração em massa na mistura de todos os componentes oleosos.
 - e. Alguns manipuladores defendem que o uso de uma mistura 50:50 de Span e Tween fornece emulsões tão satisfatórias quanto àquelas preparadas com misturas de Tween e Span obtidas de acordo com o sistema EHL. Embora isso seja verdadeiro para sistemas o/a, pode falhar para sistemas a/o. A razão para isso é visível se os valores de EHL dos Spans e Tweens mais comuns forem observados. Uma mistura 50:50 de várias associações de polissorbato e de ésteres de sorbitano apresentam um valor de EHL final de 10 ou maior; este é o valor de EHL desejável para a maioria das emulsões o/a. Entretanto, esse valor é muito elevado para a obtenção de emulsões a/o estáveis.
 - f. A proporção de fases também tem um papel importante no tipo de emulsão formada usando esses emulsificantes.
3. Medida dos emulgentes polissorbato e éster do sorbitano: todos são pesados, e não medidos em volume. Isso porque, na temperatura ambiente, alguns desses emulgentes são sólidos e outros são líquidos viscosos.
 4. Ordem da mistura
 - a. Embora algumas referências recomendem dissolver o éster do sorbitano no óleo (p. ex., os Spans) e o polissorbato hidrossolúvel (p. ex., Tweens) na água, vários farmacêuticos consideram mais fácil dissolver ou dispersar ambos emulgentes na fase oleosa. Mesmo que o polissorbato em algum momento se dissolva em água, ele tende a formar “grumos” no início, dificultando a manipulação.
 - b. Se ingredientes sólidos não estiverem presentes na formulação, a emulsão pode ser facilmente preparada diretamente no frasco de dispensação. Coloque todos os ingredientes no frasco e agite bem. Uma preparação mais uniforme, de gotículas mais finamente divididas, pode ser obtida passando a emulsão por um homogeneizador manual ou usando um misturador.
 - c. Se for necessário adicionar sólidos, isso deve ser feito em um gral. Use o método da garrafa para preparar primeiro a emulsão e, então, adicione a emulsão aos poucos aos sólidos no gral, com trituração, ou coloque os sólidos em um gral de Wedgwood, adicione o emulgente e o óleo com trituração e, **gradualmente**, adicione a fase aquosa em porções, com trituração.
 5. Diferente das gomas, os surfactantes não iônicos não são agentes indutores de viscosidade. Ao usá-los, pode ser necessário adicionar um agente indutor de viscosidade ou um veículo viscoso

para reduzir a velocidade de cremagem. Isso, é claro, depende da consistência da preparação, que é dependente da proporção dos ingredientes e do estado físico (líquido, semissólido, sólido) da fase oleosa. Por exemplo, uma emulsão com elevada concentração de fase interna será mais viscosa que uma com uma pequena quantidade de fase dispersa. Da mesma forma, as emulsões que contêm ceras em toda ou em parte da fase oleosa, serão mais viscosas do que uma emulsão feita apenas com um óleo. Para uma preparação oral o/a, um xarope aromatizado, como de laranja ou cereja, pode substituir parcial ou totalmente a água, pois servirá para desempenhar duas funções, aromatizar e aumentar a viscosidade e densidade da fase externa.

Exemplo 29.1**6. Exemplo de cálculo**

R Óleo mineral	50 mL
Span 60	qs
Tween 40	qs
Xarope de cereja	40 mL
Água Purificada qsp	120 mL

Quantidade total necessária de emulsificante: $5\% \times 120 \text{ mL} = 0,05 \times 120 \text{ mL} = 6 \text{ g}$

Esta é uma preparação para uso interno, então, a obtenção de uma emulsão o/a é preferível. O óleo mineral tem um valor de EHL “requerido” de 12 (algumas referências relatam 10) para uma emulsão o/a.

EHL do Span 60: 4,7

EHL do Tween 40: 15,6

Se for usada uma mistura 50:50, pese 3 g de Span 60 e 3 g de Tween 40. A associação apresenta um valor de EHL de:

$$\begin{aligned} 50\% \times 4,7 &= 2,35 \\ 50\% \times 15,6 &= 7,8 \\ \text{EHL total} &= 10,15 \end{aligned}$$

O valor está dentro da faixa de EHL recomendado de 10 e 12 e formaria uma emulsão apresentando estabilidade satisfatória.

A quantidade de Span 60 e Tween 40 com base no EHL requerido pode ser calculada por ligação ou álgebra.

■ Por álgebra:

$$\text{EHL} = f_T (\text{EHL}_T) + f_S (\text{EHL}_S)$$

em que:

EHL = EHL total desejado

EHL_T = EHL do Tween

EHL_S = EHL do Span

f_T e f_S = frações em massa de Tween e Span, respectivamente

como $f_T + f_S = 1$ então $f_T = 1 - f_S$

$$\therefore 12 = (1 - f_S) (15,6) + f_S(4,7)$$

$$12 = 15,6 - (f_S)(15,6) + f_S(4,7)$$

$$10,9f_S = 3,6$$

$$f_S = 0,33 \text{ é a fração em peso de Span.}$$

A fração em massa de Tween é:

$$f_T = 1 - f_S = 1 - 0,33 = 0,67$$

A massa em gramas de Span 60 para 6 g de emulgente total é:

$$0,33 \times 6 \text{ g} = 1,98 \text{ g}$$

A massa em gramas de Tween 40 para 6 g de emulgente total é:

$$0,67 \times 6 \text{ g} = 4,02 \text{ g}$$

■ Por ligação:

$$\begin{array}{rcc}
 & 15,6 & 7,3 \text{ partes de Tween 40} \\
 & 12 & \\
 & 4,7 & 3,6 \text{ partes de Span 60} \\
 & & 10,9 \text{ total de partes} \\
 \\
 \frac{7,3 \text{ g Tween 40}}{10,9 \text{ g total de emulsificante}} = \frac{x \text{ g Tween 40}}{6 \text{ g total de emulsificante}} ; x = 4,02 \text{ g Tween 40} \\
 \\
 \frac{3,6 \text{ g Span 60}}{10,9 \text{ g total de emulsificante}} = \frac{x \text{ g de Span 60}}{6 \text{ g total de emulsificante}} ; x = 1,98 \text{ g de Span 60}
 \end{array}$$

VI. COMPATIBILIDADE, ESTABILIDADE E PRAZO DE VALIDADE

- A. Estabilidade física do sistema:** a manutenção de partículas pequenas e a facilidade de redispersão são essenciais para a estabilidade física dos sistemas emulsionados. Como as emulsões são, por natureza, sistemas instáveis, os prazos de validade para essas preparações devem ser estabelecidos com cautela, mesmo com o uso de ingredientes quimicamente estáveis.
- B. Compatibilidade química e estabilidade dos ingredientes**
1. As questões sobre compatibilidade com os diversos agentes emulsificantes foram discutidas neste capítulo e nos Capítulos 19 e 20.
 2. Como o prazo de validade da preparação depende da estabilidade de cada um dos ingredientes da formulação, verifique a estabilidade deles usando referências adequadas, como as listadas no Capítulo 37. Exemplos são ilustrados nos Exemplos de Prescrição dados a seguir.
 3. O Capítulo <795> da USP sobre manipulação na farmácia recomenda um prazo de validade de 14 dias para todas as preparações líquidas que contêm água, como as emulsões, preparadas a partir de ingredientes sólidos, quando a estabilidade destes na formulação é desconhecida (6). Quando forem usados ingredientes que tenham estabilidade questionável, deve-se considerar um prazo de validade mais criterioso. Muitas preparações de uso externo são formuladas com óxido de zinco e calamina, que são conhecidos por serem muito estáveis; nesses casos, um prazo de validade de um mês seria satisfatório.
- C. Estabilidade microbiológica:** o Capítulo <1.151> da USP afirma que todas as emulsões devem conter um agente antimicrobiano, uma vez que a fase aquosa é suscetível ao crescimento de microrganismos (1). Isso é especialmente verdadeiro para emulsões o/a e para aquelas preparadas com gomas naturais. O desenvolvimento de fungos (mofo) e leveduras é especialmente problemático; assim, o conservante escolhido deve ter propriedades fungistáticas e bacteriostáticas. Foi demonstrado que bactérias degradam glicerina, surfactantes não iônicos e aniônicos, e, em especial, as gomas naturais, como goma arábica e a adragante (1). Ao usar um conservante lipofílico, uma quantidade adicional pode ser necessária para permitir o seu particionamento para a fase aquosa (o ingrediente mais vulnerável ao crescimento microbiológico). Se um agente antimicrobiano estiver presente na formulação, a adição de mais conservante não é necessária. Para consultar os conservantes aceitáveis, ver a discussão anterior sobre os tipos de emulsões e o Capítulo 16, Conservantes antimicrobianos.

VII. EXIGÊNCIAS ESPECIAIS DE ROTULAGEM PARA EMULSÕES

- A. Todas as emulsões são sistemas dispersos e precisam do rótulo auxiliar “AGITE BEM”.
- B. As emulsões para uso externo devem ser rotuladas “APENAS PARA USO EXTERNO”.

EXEMPLOS DE PRESCRIÇÃO

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 29.1

CASO: Laurie Mower é uma mulher de 26 anos que está planejando escalar o Monte Shasta, na Califórnia. A última vez que esteve nesse lugar, teve uma forte queimadura de sol que foi intensificada pelo reflexo da luz solar na neve. A área abaixo do queixo e dentro de seu nariz estava cheia de bolhas. A paciente quer evitar a recorrência desse problema e pediu um filtro solar e um conselho sobre proteção para pele a seu farmacêutico, Ted Fence. Este perguntou à moça se ela tinha alguma alergia e ela informou que era alérgica ao ácido acetilsalicílico, Pepto-Bismol e outros salicilatos. Dr. Fence aconselhou-a a usar uma pasta de óxido de zinco para proteção das áreas vulneráveis onde surgiram bolhas anteriormente. Então, o farmacêutico se ofereceu para trabalhar com seu médico para formular um protetor solar especial para as demais partes do seu rosto e outras áreas expostas das mãos, braços e entre outras. O Dr. Fence quer ingredientes que não sejam à base de salicilatos, mas que incluam os espectros UVA e UVB. Ele encontra que a oxibenzona (também conhecida como *benzofenona-3*) absorve luz da faixa UVB e também uma faixa de luz UVA e UVC, enquanto a avobenzona absorve principalmente na faixa UVA. Ao usá-los, Laurie estaria protegida das queimaduras solares (provocadas mais pelo UVB) e da fotossensibilidade e do dano mais profundo na pele, causados pelos comprimentos de onda mais penetrantes do UVA. A calamina e o óxido de zinco fornecem proteção física.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335		
		R # 123466
NOME: Laurie Mower	DATA 00/00/00	
ENDEREÇO: Chickadee Lane, 905		
R	Calamina	5%
	Óxido de zinco	5%
	Avobenzona	3%
	Oxibenzona	3%
	Óleo de amêndoas	45 mL
	Goma arábica	qs
	Água de rosas	qsp 90 mL
		Ted Fence 00/00/00
Posologia: Aplicar nas áreas expostas da pele 30 minutos antes da exposição ao sol, e a cada 4 horas durante o passeio.		
Reutilização da prescrição: 5	Dr.:	Jackson Parker
	DEA N°:	

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Emulsão de Proteção Solar Tópica de Óxido de Zinco 5%, Calamina 5%, Avobenzona 3%, Oxibenzona 3%

QUANTIDADE: 90 mL

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Protetor solar

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: EM001

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação de dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Óleo de amêndoas	45 mL	Óleo amarelo claro	Imisc. em água, álcool	—	—	Fase óleo da emulsão
Óxido de zinco	4,5 g	Pó branco	Insol. em água e álcool	4,4%	5 a 20%	Protetor, antisséptico
Calamina	4,5 g	Pó rosa	Insol. em água e álcool	4,4%	5 a 20%	Protetor, antisséptico
Avobenzona	2,7 g	Pó amarelo	Praticamente ins. em água, pouco sol. em álcool	3%	3%	Protetor solar
Oxibenzona	2,7 g	Pó amarelo-claro	Praticamente insolúvel em água, sol. em álcool	3%	3%	Protetor solar
Goma arábica	11,25 g	Pó bege	1 g/2 mL de água, insol. em álcool	—	—	Agente emulsificante
Água de rosas	qsp 90 mL	Líquido claro, incolor com odor de rosas	—	—	—	Fase aquosa da emulsão
Álcool USP	5,7 mL	Líquido móvel, claro, incolor	Miscível em água	6%	6%	Conservante

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: A calamina e o óxido de zinco nessa preparação são compatíveis e muito estáveis em uma emulsão de goma arábica. É mais difícil avaliar as estabilidades da oxibenzona e avobenzona. Existem protetores solares produzidos que contêm os dois ingredientes, mas a preparação prescrita tem produtos extras que poderiam afetar a estabilidade desses componentes. Com relação ao conservante, para essa emulsão, mesmo o óxido de zinco e a calamina tendo propriedades antimicrobianas, será adicionado mais um conservante, devido à suscetibilidade de crescimento microbiano das emulsões de goma arábica. Um conservante tradicional para emulsões de goma arábica é o ácido benzoico, que funciona bem no pH usual de 4,5-5 delas; entretanto, o pH da preparação final foi verificado porque o óxido de zinco é um composto básico que pode conferir um pH mais elevado para a emulsão. O pH encontrado foi 7, muito alto para o ácido benzoico. Assim, o álcool a 6% foi selecionado como conservante.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: As monografias USP para oxibenzona e avobenzona recomendam armazená-las em recipientes fechados, protegidos da luz (4). Como essa preparação é para uso tópica, a condição de armazenamento sugerida é à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: A USP recomenda um prazo de validade de no máximo 14 dias para manipulações líquidas aquosas, preparadas a partir de ingredientes na forma sólida, quando não existem informações sobre a estabilidade da formulação (6).

CÁLCULOS

Dose/concentração: Todas as concentrações estão de acordo.

Quantidade de ingredientes:

Óxido de zinco e calamina (em g): $5\% \times 90 \text{ mL} = 0,05 \times 90 \text{ mL} = 4,5 \text{ g}$

Avobenzona e oxibenzona (em g): $3\% \times 90 \text{ mL} = 0,03 \times 90 \text{ mL} = 2,7 \text{ g}$

Cálculo do teor de óleo:água:goma arábica para a emulsão primária:

$$\text{Óleo:água:goma arábica} = 4:2:1 = 45 \text{ mL}:22,5 \text{ mL}:11,25 \text{ g}$$

Conservante: álcool 6% será usado. O volume de etanol puro ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) é calculado a seguir.

$$6\% \times 90 \text{ mL} = 0,06 \times 90 \text{ mL} = 5,4 \text{ mL de etanol}$$

Ele está disponível como Álcool USP, que é etanol a 95%. O volume de Álcool USP que contém 5,4 mL de etanol é calculado como sendo:

$$\frac{95 \text{ mL etanol}}{100 \text{ mL Álcool USP}} = \frac{5,4 \text{ mL etanol}}{x \text{ mL Álcool USP}}; x = 5,7 \text{ mL de Álcool USP}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisite as fichas de segurança de todos os ingredientes. Vista um jaleco de laboratório limpo, use luvas descartáveis e óculos de segurança. Evite inalar os pós.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Gral de Wedgwood; todas as pesagens são feitas em uma balança de torção Classe III.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 11,25 g de goma arábica e coloque-a em um gral de Wedgwood seco. Adicione aos poucos 45 mL de óleo de amêndoas e triture bem. Meça 2,7 g de avobenzona e oxibenzona individualmente e adicione à mistura de óleo de amêndoas e goma arábica, triturando para dispersar e dissolver as substâncias. Em uma proveta de 25 mL limpa, meça 22,5 mL de água de rosas. Acrescente tudo de uma vez à mistura de óleo-substância ativa-goma arábica no gral e agite vigorosamente para formar a emulsão primária. Coloque mais água de rosas para reduzir a viscosidade da emulsão. Pese 4,5 g de óxido de zinco e calamina e ponha-os em um gral. Molhe os pós ao adicionar a emulsão preparada com trituração; se ela ficar muito grossa, pode adicionar um pouco de água de rosas. Usando uma proveta de 10 mL, meça 5,7 mL de Álcool USP e adicione à emulsão. Transfira-a para um frasco pré-calibrado de 90 mL com uma tampa resistente à abertura por crianças. Para a transferência completa da emulsão para o frasco, lave o gral com água de rosas e use-a para obter os 90 mL. Feche firmemente. Agitar bem o frasco, rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: Uma emulsão o/a rosa, viscosa, com um leve odor de rosas.

CONTROLE DE QUALIDADE: Volume = 90 mL. O pH foi verificado com tiras de teste na faixa de 2 a 9: pH = 7.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Ted Fence, Farmacêutico

VERIFICADO POR: Robert Fifrick, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Emulsão de Proteção Solar Tópica de Óxido de Zinco 5%, Calamina 5%, Avobenzona 3%, Oxibenzona 3%

QUANTIDADE: 90 mL

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

**REGISTRO DA
FORMULAÇÃO:** EM001

**NÚMERO CONTROLE
DA PRESCRIÇÃO:** 123466

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Óleo de amêndoas	45 mL	JET Labbs SN2911	mês/ano	bjf	trf
Óxido de zinco	4,5 g	JET Labbs XY1153	mês/ano	bjf	trf
Calamina	4,5 g	JET Labbs SS2811	mês/ano	bjf	trf
Avobenzona	2,7 g	JET Labbs EM2912	mês/ano	bjf	trf
Oxibenzona	2,7 g	JET Labbs EM2913	mês/ano	bjf	trf
Goma arábica	11,25 g	JET Labbs EM2914	mês/ano	bjf	trf
Água de rosas	qsp 90 mL	JET Labbs EM2915	mês/ano	bjf	trf
Álcool USP	5,7 mL	JET Labbs EM2916	mês/ano	bjf	trf

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: a preparação é uma emulsão o/a rosa. É razoavelmente viscosa, sem ocorrência de cremagem ou sedimentação em duas horas. A preparação escoia com facilidade após agitação. O pH da preparação foi verificado com tiras de pH na faixa de 2 a 9; pH = 7. Volume = 90 mL.

RÓTULO

FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123466

Farmacêutico: TRF

Data: 00/00/00

Laurie Mower

Dr. Jackson Parker

Aplicar nas áreas expostas 30 minutos antes da exposição ao sol e reaplicar de 4 em 4 horas.

Emulsão de Proteção Solar Tópica de Óxido de Zinco 5%, Calamina 5%, Avobenzona 3%, Oxibenzona 3%

Contém álcool 6%

Produto manipulado

Quantidade: 90 mL

Reutilização da prescrição: 5

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: agite bem. Apenas para uso externo. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Srta. Mower. Estou com sua loção de proteção solar pronta. Dr. Parker e eu formulamos esse protetor solar especial para você usar na sua próxima viagem, embora possa usá-lo sempre que precisar. Aplique a loção pelo menos 30 minutos antes da exposição ao sol, nas áreas da pele que não estiverem protegidas pelas roupas; reaplique de 4 em 4 horas durante seu passeio. Como já mencionei, eu usaria um produto de bloqueio total, como a pasta de óxido de zinco, para as áreas que você acha que são particularmente vulneráveis ao reflexo do sol na neve. Essa loção também lubrifica e protege sua pele. Se você tiver qualquer tipo de reação ou alergia cutânea, interrompa o uso do produto e procure o Dr. Parker. Sugiro que você o teste antes de viajar, pois se você apresentar alguma reação adversa, podemos mudar a fórmula; é claro que você não quer ter problemas durante seu passeio na montanha. Agite bem o frasco antes de aplicar. A loção é para uso externo apenas. Armazene fora do alcance de crianças e, quando possível, à temperatura de 18 a 24°C. Descarte a porção não usada após duas semanas (fornecer a data). A prescrição pode ser reutilizada cinco vezes.

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 29.2

CASO: Fr. Paul Saint é um paciente de 55 anos que vive em um mosteiro na área rural. Há pouco tempo, ele estava cortando galhos em uma área arborizada próxima e ficou exposto à hera venenosa. Como resultado, desenvolveu dermatite de contato que é vermelha e coça. Como não tem bolhas úmidas, o Dr. Largay decidiu usar uma emulsão a/o, pois ele acredita que esse sistema agirá como um reservatório e manterá os ingredientes ativos em contato com a pele do paciente por mais tempo do que uma suspensão. O médico quer que Fr. Saint use ingredientes que irão acalmar e aliviar a coceira, evitando uma infecção secundária.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335			
			R # 123462
NOME: <i>Fr. Paul Saint</i>			DATA 00/00/00
ENDEREÇO: <i>926 Holy Lane</i>			
R	<i>Fenol</i>	<i>1,2 g</i>	
	<i>Mentol</i>	<i>0,3 g</i>	
	<i>Óxido de zinco</i>	<i>8g</i>	
	<i>Água de cal</i>	<i>60mL</i>	
	<i>Óleo de semente de algodão</i>	<i>qsp</i>	<i>120 mL</i>
			B. Bellfree 00/00/00
<i>Posologia: aplicar nas áreas afetadas, se necessário, conforme orientação</i>			
Reutilização da prescrição: <i>1</i>		Dr.: <i>J. T. Largay</i>	
		DEA Nº: _____	

REGISTRO DE FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Emulsão Tópica de Fenol 1%, Mentol 0,25% e Óxido de Zinco 6,7%

QUANTIDADE: 120 mL

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Antipruriginoso/antisséptico

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: EM002

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Mentol	300 mg	Cristais na forma de agulha, incolores c/ um odor semelhante de hortelã	Pouco sol. em água, muito sol. em álcool	0,25%	1 a 3%	Antipruriginoso, calmante
Fenol	1,2 g	Cristais incolores a levemente rosa c/ odor de fenol	1 g/15 mL em água, muito sol. em álcool	1,0%	0,5 a 2,0%	Antipruriginoso, antisséptico, anestésico tópico
Óxido de zinco	8 g	Pó branco	Insol. em água e álcool	6,7%	5 a 20%	Adstringente, protetor, antisséptico
Solução de hidróxido de cálcio	60 mL	Líquido incolor, turvo	Misc. em água e álcool	—	—	Fase aquosa/ parte do emulsionante
Óleo de semente de algodão	qsp 120 mL	Óleo amarelo claro	Imisc. em água e álcool	—	—	Emoliente, fase oleosa da emulsão
Ácido oleico	1,8 mL	Líquido oleoso amarelo claro	Pratic. insol. em água; misc. c/ álcool e óleos	—	—	Parte do emulsificante
Aquabase	4 g	Pomada semisólida	Insol. em água e álcool	—	—	Emulsificante auxiliar

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: O mentol e o fenol irão formar uma mistura líquida eutética quando triturados juntos no gral; entretanto, isso é uma vantagem para esta formulação uma vez que ajuda a quebrar a estrutura cristalina rígida do fenol antes da incorporação ao líquido e fornece uma preparação líquida suave. O mentol e fenol estão sujeitos à oxidação, mas eles são bem estáveis nessa emulsão, que é similar à Suspensão Tópica de Calamina Fenolada USP (4). Existe um problema de compatibilidade que deve ser discutido: o emulsificante oleato de cálcio, que é formado pela reação de hidróxido de cálcio e ácido oleico, será destruído pela adição de ingredientes como fenol e mentol (ver discussão sobre incompatibilidade nas seções de emulsões de sabões nascentes neste capítulo e no Capítulo 19). O oleato de cálcio pode ser protegido desses produtos ao incorporar primeiro o fenol e mentol em uma base de adsorção. Portanto, deve-se adicionar 4 g de Aquabase. Embora sejam necessários conservantes em todas as emulsões, não é preciso nessa formulação, pois o fenol é um excelente agente antimicrobiano e o mentol e óxido de zinco também agem como antissépticos.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: Seguindo o exemplo da Suspensão Tópica de Calamina Fenolada, essa preparação deve ser dispensada em um recipiente fechado (4). Como é de uso tópico, deve ser armazenada à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Embora seja uma preparação bem estável, use o prazo de validade dado na USP de 14 dias para formulações líquidas à base de água preparadas a partir de ingredientes sólidos, quando não existem informações sobre a estabilidade da formulação (6).

CÁLCULOS

Dose/concentração

Fenol (em m/v%):

$$\frac{1,2 \text{ g de fenol}}{120 \text{ mL de emulsão}} = \frac{x \text{ g de fenol}}{100 \text{ mL de emulsão}}; x = 1 \text{ g de fenol} / 100 \text{ mL} = 1\%$$

Mentol (em m/v%):

$$\frac{0,3 \text{ g mentol}}{120 \text{ mL de emulsão}} = \frac{x \text{ g mentol}}{100 \text{ mL de emulsão}}; x = 0,25 \text{ g mentol} / 100 \text{ mL} = 0,25\%$$

Óxido de zinco (em m/v%):

$$\frac{8 \text{ g óxido de zinco}}{120 \text{ mL de emulsão}} = \frac{x \text{ g óxido de zinco}}{100 \text{ mL de emulsão}}; x = 6,7 \text{ g óxido de zinco} / 100 \text{ mL} = 6,7\%$$

Todas as concentrações estão de acordo para o uso indicado.

Quantidade de ingredientes

Para este exemplo de prescrição, considere que a farmácia possui a Solução Tópica de Hidróxido de Cálcio recém-preparada (água de cal) em estoque. Se for necessário prepará-la, os cálculos a seguir e o procedimento ilustram como preparar 150 mL de água de cal, que seriam suficientes para fazer a preparação prescrita duas vezes.

$$\frac{3 \text{ g de óxido de zinco}}{1.000 \text{ mL de água}} = \frac{x \text{ g de hidróxido de cálcio}}{150 \text{ mL de água}}; x = 0,45 \text{ g de hidróxido de cálcio}$$

Pese 450 mg de hidróxido de cálcio, transfira para uma proveta e adicione Água Purificada para 150 mL; agite ocasionalmente por uma hora e então deixe o sólido decantar. Use o sobrenadante transparente.

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise as fichas de segurança de todos os ingredientes. Vista um jaleco de laboratório limpo, use luvas descartáveis e óculos de segurança. Evite inalar o pó do óxido de zinco. Tenha muito cuidado quando manusear o fenol, pois o contato com a pele pode provocar graves queimaduras.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Gral de Wedgwood; todas as pesagens são feitas em uma balança de torção Classe III.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 300 mg de mentol, 1,2 g de fenol e 8 g de óxido de zinco. Coloque o mentol e o fenol em um gral de Wedgwood e triture-os para forçar a liquefação da mistura eutética. Pese 4 g de Aquabase e transfira-a para o gral; incorpore a mistura eutética na Aquabase com trituração. Meça 45 a 50 mL de óleo de semente de algodão em uma proveta e 3 mL de ácido oleico em uma seringa. Acrescente 1,5 mL de ácido oleico ao óleo de semente de algodão. Adicione alternadamente porções de óxido de zinco e óleo de semente de algodão à mistura eutética/base com trituração. Continue adicionando alternadamente para produzir uma consistência adequada e obter uma preparação homogênea, até que todo o óxido de zinco e o óleo de semente de algodão sejam adicionados. Decante 60 mL de água de cal de seu frasco e acrescente aos poucos com trituração ao gral de Wedgwood. Se observar que a emulsão vai sofrer coalescência, coloque mais algumas gotas de ácido oleico, mantendo o controle da quantidade total do ácido adicionado (0,3 mL foram adicionados). Transfira a emulsão para um frasco pré-calibrado de 120 mL com tampa resistente a abertura por crianças. Use um pouco de óleo de semente de algodão para lavar o gral e para obter os 120 mL. Feche firmemente e agite bem. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: Uma emulsão a/o branca, viscosa, com odor de fenol e mentol.

CONTROLE DE QUALIDADE: Volume 120 mL. O pH foi verificado com fitas de pH na faixa de 1 a 14: pH 12.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Batziner Bellfree, Farmacêutico

VERIFICADO POR: Robert Fifrick, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Emulsão Tópica de Fenol 1%, Mentol 0,25% e Óxido de Zinco 6,7%

QUANTIDADE: 120 mL

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: EM002

NÚMERO CONTROLE

DA PRESCRIÇÃO: 123462

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Mentol	300 mg	JET Labbs SN2822	mês/ano	bjf	bb
Fenol	1,2 g	JET Labbs SN831	mês/ano	bjf	bb
Óxido de zinco	8 g	JET Labbs SN2812	mês/ano	bjf	bb
Solução de hidróxi-do de cálcio	60 mL	Prat. Pharmacy JT1143	mês/ano	bjf	bb
Óleo de semente de algodão	qsp 120 mL	JET Labbs SN2911	mês/ano	bjf	bb
Ácido oleico	1,8 mL	JET Labbs SN2918	mês/ano	bjf	bb
Aquabase	4 g	Paddock Labs RA012	mês/ano	bjf	bb

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma emulsão a/o branca. É razoavelmente viscosa, sem ocorrência de cremagem ou sedimentação em duas horas. Embora seja viscosa, ela escoar bem após agitação. O pH da preparação foi verificado com fitas de pH, na faixa de 1 a 14; pH = 12. Volume = 120 mL.

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123462
 Fr. Paul Saint

Farmacêutico: BB Data: 00/00/00
 Dr. J. T. Largay

Aplicar nas áreas afetadas, se necessário, conforme orientação.

Emulsão Tópica de Fenol 1%, Mentol 0,25%, Óxido de Zinco 6,7%

Produto manipulado Quantidade: 120 mL

Reutilização da prescrição: 1 Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: agite bem. Apenas para uso externo. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Fr. Saint, sou seu farmacêutico, Batziner Bellfree. O Sr. tem alguma alergia a medicamentos? O que o Dr. Largay falou sobre esse medicamento? Ele serve para tratar a dermatite provocada pela hera venenosa. As instruções dizem para aplicar a loção nas áreas afetadas, se necessário. Você provavelmente achará que a aplicação a cada 4 a 6 horas trará alívio, mas pode usar com mais frequência se ajudar. O medicamento aliviará a coceira e evitará infecções. Se a dermatite não melhorar ou piorar, procure o Dr. Largay, pois existem outras fórmulas que podemos tentar. É importante não coçar a área afetada, já que isso pode machucar a pele, permitindo a entrada de microrganismos. Agite bem o frasco antes de usar, então aplique uma camada fina sobre a área que está vermelha e coçando; lave bem suas mãos antes e após aplicar a loção; tenha cuidado para que não entre em contato com os olhos. Ela deve ser armazenada na temperatura ambiente, longe do calor e protegida da luz. Descarte o medicamento não usado após duas semanas (fornecer a data). Você pode reutilizar a prescrição mais uma vez. Mais uma coisa: a partir de agora, o Sr. pode ter se tornado mais sensível a plantas como a hera venenosa, portanto, evite aproximar-se delas. Você pode entrar em contato com o agente do condado para descobrir como eliminar essa planta da área do mosteiro, evitando a sua exposição e a dos outros irmãos ou da equipe de segurança. Você tem alguma pergunta?



EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 29.3

CASO: Mildred Stauffacher é uma mulher de 60 anos que tem uma colonoscopia agendada. Ela faz esses exames de 3 em 3 anos, pois tem alguns fatores de risco para o câncer de cólon. No passado, usou o laxante GoLYTELY, mas agora quer tentar algo diferente, porque o medicamento usado anteriormente deixa área do reto muito irritada e dolorida. O médico concordou em tentar óleo de rícino e quer usar uma emulsão para torná-lo mais palatável. A Sra. Stauffacher diz que não gosta do sabor de menta ou limão dos produtos comerciais; assim, o Dr. Quacky recomendou um farmacêutico que pode preparar uma emulsão com xarope de cereja que ela pode gostar mais.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335			
			R # 123465
NOME: Mildred Stauffacher		DATA 00/00/00	
ENDEREÇO: Third Avenue, 88 1/3			
R	Óleo de rícino	45 mL	
	Tween 80	qs	
	Span 20	qs	
	Xarope de cereja	qsp	90 mL
			J. Jupiter 00/00/00
Posologia: tomar todo o conteúdo do frasco às 4h da tarde, antes do procedimento. Após quatro horas tomar X Prep.			
Reutilização da prescrição: 0		Dr.: Olive Quacky	
		DEA Nº: _____	

REGISTRO DA FÓRMULA PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Emulsão Oral de Óleo de Rícino 2,5 mL/5 mL
QUANTIDADE: 90 mL
USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Laxante

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: EM003
VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação de dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Óleo de rícino	45 mL	Líquido viscoso, transparente, amarelo claro	Imisc. em água, misc. em álcool	45 mL	15 a 60 mL	Laxante
Tween 80	3,8 g	Líquido viscoso, amarelo ouro	Misc. em água, álcool, óleos	—	—	Agente emulsionante
Span 20	0,7 g	Líquido viscoso, cor âmbar	Insol. em água, misc. em óleos	—	—	Agente emulsionante
Xarope de cereja	qsp 90 mL	Líquido xaroposo, cor vermelha	Misc. em água	—	—	Veículo flavorizante

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: É uma preparação muito simples contendo apenas óleo de rícino em uma emulsão que deve ser bastante estável. Existe uma Emulsão de Óleo de Rícino Oficial na USP, mas não são dadas informações sobre a formulação (4). Não é necessário conservante, pois o xarope de cereja comercial tem benzoato de sódio e o pH da emulsão é 3.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia da USP para Emulsão de Óleo de Rícino recomenda o armazenamento em recipiente fechado (4). Como é uma emulsão oral, ela deve ser mantida no refrigerador; isso vai melhorar a palatabilidade e a estabilidade microbiológica.

PRAZO DE VALIDADE: Embora existam várias versões industriais dessa formulação com prazo de validade de vários anos, utilize um prazo de validade mais curto, de um mês, para essa preparação.

CÁLCULOS

Dose/concentração: A dose de óleo de rícino é adequada para o uso proposto.

Quantidade de ingredientes:

A concentração total de emulsificante é 5%. A quantidade (em g) é:

$$5\% \times 90 \text{ mL} = 4,5 \text{ g}$$

O Span 20 e o Tween 80 são emulsificantes. A quantidade de cada ingrediente em gramas é calculada usando o sistema EHL e ligação como demonstrado aqui. (Ver o texto do capítulo para um exemplo usando álgebra.)

Como é uma emulsão de uso oral, o sistema o/a é desejável. O “EHL requerido” do óleo de rícino para uma emulsão o/a é 14. Usando Span 20 e Tween 80 como emulsificantes, calcule o número de gramas necessário de cada um para preparar a prescrição. O Span 20 tem um EHL de 8,6 e o Tween 80 tem um de 15.

15,0	5,4	partes de Tween 80
	14	
8,6	1,0	parte de Span 20
	6,4	total de partes

Tween 80 (em g): $\frac{5,4}{6,4} \times 4,5 \text{ g} = 3,8 \text{ g de Tween 80}$

Span 20 (em g): $\frac{1,0}{6,4} \times 4,5 \text{ g} = 0,7 \text{ g de Span 20}$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise as fichas de segurança de todos os ingredientes. Vista um jaleco limpo de laboratório e use luvas descartáveis.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Gral de Wedgwood; todas as pesagens são feitas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Usando a balança eletrônica, tare a massa de uma seringa de 5 mL, colete então o Tween 80 na seringa de 5 mL para obter uma massa de 3,8 g. Repita usando uma seringa de 3 mL e pese 0,7 g de Span 20. Usando um frasco de 90 mL pré-calibrado em 45 e 90 mL, adicione óleo de rícino no frasco até a marca de 45 mL. Adicione, com a seringa, o Tween e o Span para o frasco e agite para misturar. Adicione o xarope de cereja até a marca de 90 mL. Feche firmemente o frasco e agite bem para formar a emulsão. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma emulsão o/a rosa-avermelhada. Apresenta viscosidade moderada e uma leve cremagem após duas horas de repouso.

CONTROLE DE QUALIDADE: Volume = 90 mL. O pH foi verificado com papel indicador de pH faixa de 1 a 12: pH = 3.

FÓRMULA PADRÃO PREPARADA POR: Jor-el Jupiter, RPh

VERIFICADO POR: Robert Fifrick, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Emulsão Oral de Óleo de Rícino 2,5 mL/5 mL

QUANTIDADE: 90 mL

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: mm/dd/aa

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: EM003

NÚMERO CONTROLE

DA PRESCRIÇÃO: 123465

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Óleo de rícino	45 mL	JET Labbs EM2919	mês/ano	bjf	jj
Tween 80	3,8 g	JET Labbs EM2920	mês/ano	bjf	jj
Span 20	0,7 g	JET Labbs EM2921	mês/ano	bjf	jj
Xarope de cereja	qsp 90 mL	Fantasia CP2229	mês/ano	bjf	jj

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma emulsão o/a rosa-avermelhada. Tem viscosidade moderada; após duas horas de repouso, apresenta uma área levemente transparente de xarope de cerweja no fundo do frasco, indicando a ocorrência de cremagem. A preparação é facilmente redispersível com agitação. O pH da preparação foi verificado papel indicador de pH na faixa de 1 a 12; pH = 12. Volume = 90 mL.

RÓTULO

		
FARMÁCIA PRÁTICA		
RUA DOS PAPÉIS, 425		
TRITURADOR, CEP 53706		
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R 123465	Farmacêutico: JJ	Data: 00/00/00
Mildred Stauffacher		Dr. Olive Quacky
Tomar todo o conteúdo do frasco às 4h da tarde, antes do procedimento.		
Após quatro horas tomar X-Prep.		
Óleo de rícino 45 mL/90 mL Emulsão oral		
Produto Manipulado	Quantidade: 90 mL	
Reutilização da prescrição: 0	Descartar após: fornecer a data	

Rótulos auxiliares: agite bem. Guarde no refrigerador. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Stauffacher, sou seu farmacêutico, Jor-el Jupiter. Você tem alergia a algum medicamento? Está usando algum medicamento? O que seu médico lhe informou sobre o uso desse medicamento? É um laxante para preparar seu trato gastrointestinal para o exame agendado. O Dr. Quacky por isso informou-me que a Sra. não gostou do laxante GoLYTELY utilizado na última colonoscopia, por isso tentaremos esse novo método de preparo para o exame. Você já usou o óleo de rícino antes? Ele tem ação rápida, podendo provocar cólica estomacal e diarreia. Recomendo que você não fique longe de um banheiro após tomá-lo. A Sra. deve ingerir todo o conteúdo desse frasco às 4h da tarde antes do seu exame, e, quatro horas depois, tome uma dose do líquido X-Prep. Se for necessário, será feito um enema no hospital antes do procedimento. Agite bem o frasco antes de tomar o conteúdo. Mantenha-o no refrigerador até o dia de tomá-lo, seu gosto melhora quando está frio. A Sra. pode tomar uma bebida do tipo 7-Up ou Sprite para enxaguar sua boca e ajudar a engolir o restante do medicamento. Ele tem validade de um mês (fornecer a data), mas caso seu exame seja adiado para uma data que ultrapasse a validade dessa preparação, peça ao Dr. Quacky uma nova prescrição. Você tem alguma pergunta?

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 618.
2. Food and Drug Administration. CDER Data Standards Manual. Rockville, MD: Author, 2006; Data Element Name: Dosage Form, <http://www.fda.gov/cder/dsm/DRG/drg00201.htm>.
3. Spalton LM. Pharmaceutical emulsions and emulsifying agents. Brooklyn, NY: Chemical Publishing, Inc., 1950; 10.
4. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2008 USP 31/NF 26. USP Monographs. Rockville, MD: Author, 2007.
5. Swarbrick J. Coarse Dispersions. In: Hoover JE, et. Remington's Pharmaceutical Sciences, 14th ed. Easton, PA: Mack. Publishing Co., 1970; 344.
6. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter <795> 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 316–317.

Preparações Semissólidas: Pomadas, Cremes, Géis, Pastas e Colódios

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições e nomenclatura das preparações semissólidas

Usos de formas farmacêuticas semissólidas

Escolha de uma base

Princípios da manipulação de pomadas

Compatibilidade e estabilidade

Exemplos de prescrição

I.

DEFINIÇÕES E NOMENCLATURA DAS PREPARAÇÕES SEMISSÓLIDAS

A. Como foi descrito no início do Capítulo 27, a nomenclatura para as formas farmacêuticas encontram-se em transição entre o uso de termos e definições tradicionais e uma abordagem mais sistemática que foi proposta para descrever os produtos e preparações com mais exatidão e consistência. Nesse período em que termos tradicionais ainda são usados, mas novos termos e definições estão sendo sugeridos, é importante que os farmacêuticos e técnicos de farmácia compreendam a taxonomia e a nomenclatura propostas, mas também reconheçam os vários termos tradicionais usados para as formas farmacêuticas. As definições e descrições fornecidas nesta seção devem ajudar nessa questão. As definições apresentadas a seguir, que se encontram em referências usuais, são aquelas tradicionais descritas no Capítulo (1.151) da USP 31/NF 26 sobre Formas Farmacêuticas (1); as definições que estão em itálico são descritas no FDA CDER Data Standards Manual (2).

B. Definições

1. Pomada

As pomadas são preparações semissólidas destinadas à aplicação externa na pele ou em mucosas (1).

Uma forma farmacêutica semissólida, geralmente contendo <20% de água e voláteis e >50% de hidrocarbonetos, ceras ou polióis como veículo. Essa forma farmacêutica é geralmente destinada à aplicação externa na pele ou mucosas (2).

O problema com a primeira definição é que, embora a palavra *pomada* tenha esse significado geral, aplicável a qualquer forma farmacêutica de uso externo (p. ex., pomadas oleaginosas, cremes, géis), as indústrias farmacêuticas usam esse termo para um tipo específico de forma farmacêutica semissólida, as pomadas oleaginosas. Quando o mesmo termo é aplicado a mais de uma entidade, pode ocorrer confusão. A nomenclatura do CDER, adotada em 2006, direciona essa questão ao usar o termo geral *preparação semissólida* (definida pelo CDER Data Standards Manual como um sistema que não escoar nem flui sob baixo estresse de cisalhamento à temperatura ambiente [2]) para o tipo de sistema físico, reservando o termo “pomada” para

preparações semissólidas oleaginosas, conforme definido em *itálico*. Enquanto a nomenclatura proposta esclarece a terminologia, você pode facilmente observar a dificuldade em fazer tal alteração, pois a palavra *pomada* no seu sentido mais geral é parte de muitos termos derivados tradicionais, como *pote para pomada*, *pedra de pomada* e *moinho para pomada*. Serão esses termos alterados para *pote para semissólidos*, *pedra de semissólido*, *moinho para semissólidos*, etc. Portanto, neste capítulo, o termo *preparação semissólida* é usado de modo intercambiável com o termo *pomada*, que é empregado usado no seu sentido geral tradicional, incluindo todas as formas farmacêuticas semissólidas destinadas à aplicação na pele ou em mucosas.

2. Creme

Os cremes são formas farmacêuticas semissólidas contendo um ou mais fármacos dissolvidos ou dispersos em uma base adequada. O nome tem sido tradicionalmente aplicado a preparações semissólidas que possuem uma consistência relativamente fluida, formulada como emulsão água em óleo (p. ex., Cold Cream) ou óleo em água (p. ex., Creme de Fluocinolona Acetonida). Entretanto, esse termo tem sido restringido a produtos constituídos de emulsões óleo em água ou dispersões aquosas microcristalinas de ácidos ou alcoóis graxos de cadeia longa que são removíveis pela água e possuem características cosméticas e estéticas mais aceitáveis (1).

Uma forma farmacêutica semissólida emulsionada, geralmente contendo > 20% de água e voláteis e/ou < 50% de hidrocarbonetos, ceras ou polióis como veículo. Essa forma farmacêutica é destinada à aplicação externa na pele ou em mucosas (2).

Veja que a nova definição do CDER se aplica a uma emulsão semissólida, não apenas aos tipos removíveis pela água (o/a).

3. Gel

Géis (algumas vezes chamados de geleias) são sistemas semissólidos constituídos por suspensões de pequenas partículas inorgânicas ou macromoléculas orgânicas interpenetradas por um líquido (1).

Uma forma farmacêutica semissólida que contém um agente gelificante para fornecer firmeza a uma solução ou a uma dispersão coloidal. Um gel pode conter partículas suspensas (2).

4. Pasta

Pastas são formas farmacêuticas semissólidas que contêm um ou mais fármacos destinados à aplicação tópica. Uma classe é preparada a partir de um gel aquoso monofásico (p. ex., pasta de Carboximetilcelulose Sódica). A outra classe, as pastas graxas (p. ex., Pasta de Óxido de Zinco), consiste em pomadas espessas e consistentes, que não fluem normalmente à temperatura ambiente e, portanto, atuam como uma camada protetora sobre as áreas nas quais são aplicadas (1).

Uma forma farmacêutica semissólida contendo uma grande quantidade (20–50%) de sólidos finamente dispersos em um veículo graxo. Essa forma farmacêutica é geralmente para aplicação externa na pele ou em mucosas (2).

5. Colódios

Embora existam formas farmacêuticas colódios na USP, esse termo não está definido no Capítulo (1.151), nem no *CDER Data Standards Manual*. Tradicionalmente, os colódios são considerados soluções, mas como são sistemas muito viscosos aplicados sobre a pele, na taxonomia proposta pela USP (descrita no Capítulo 27), os colódios são classificados como preparações semissólidas tópicas. Um colódio é uma solução viscosa composta de piroxilina (um produto da degradação da celulose), que é dissolvido em uma mistura de álcool e éter. Um exemplo é dado no Exemplo de Prescrição 30.8.

- C. Na USP 31, as quatro classes de bases para pomada (preparações semissólidas) são definidas e descritas: hidrocarboneto, de absorção, removível pela água e hidrossolúvel. Esses tipos de base, sua composição e suas características são discutidos no Capítulo 23, Bases para pomadas.

II. USOS DE FORMAS FARMACÊUTICAS SEMISSÓLIDAS

- A. Para proteger a pele ou as mucosas contra produtos químicos ou físicos irritantes no ambiente e para permitir o rejuvenescimento do tecido.
- B. Promover a hidratação da pele ou devido a um efeito emoliente.
- C. Fornecer um veículo para aplicar um medicamento de efeito local ou sistêmico (p. ex., local – um antibiótico tópico; sistêmico – uma pomada de nitroglicerina para o tratamento da angina).

III. ESCOLHA DE UMA BASE

- A. A escolha de uma base depende dos seguintes fatores:
 - 1. Ação ou efeito desejado (ver item anterior, Seção II).

2. Natureza do fármaco incorporado
 - a. Biodisponibilidade
 - b. Estabilidade
 - c. Compatibilidade
 3. Área de aplicação
- B.** Se uma prescrição especifica um tipo particular de base semissólida e a alteração desta base for necessária por razões de compatibilidade ou estabilidade, o médico deve ser consultado.

IV.**PRINCÍPIOS DA MANIPULAÇÃO DE POMADAS****A. Materiais para manipulação****1. Pedras ou blocos de papéis de pomada**

- a. Nos Estados Unidos, as pomadas são comumente preparadas usando uma espátula e uma pedra ou um bloco de papel. Em alguns países, o gral e o pistilo são os equipamentos de manipulação preferidos.
- b. Embora os blocos de papéis de pomada ofereçam a vantagem de fácil limpeza, eles têm algumas limitações. As pedras de pomada são preferidas quando um ingrediente líquido deve ser incorporado à pomada, especialmente se este for uma solução aquosa. Os líquidos encharcam o papel vegetal dos blocos de pomada, e uma grande quantidade da preparação pode ser perdida. Pomadas muito espessas ou consistentes são mais facilmente preparadas em uma pedra. A perda é geralmente menor quando a pomada é manipulada em uma pedra do que em um bloco. Pedras e blocos de pomada são ilustrados e descritos em maiores detalhes na seção de equipamentos para manipulação do Capítulo 13.

2. Espátulas

- a. Geralmente, espátulas de metal grandes são utilizadas para levigação, espatulação e incorporação dos ingredientes sólidos e líquidos. As espátulas de metal menores são úteis para remover a preparação da espátula maior e transferir a preparação da pedra ou bloco de pomada para o pote de pomada.
 - b. As espátulas de borracha ou de plástico são utilizadas especificamente quando um dos componentes (p. ex., iodo) reage com a de metal. Elas não são indicadas para uso geral na preparação de pomadas, pois não têm a combinação de flexibilidade e força para permitir o cisalhamento e mistura eficazes.
 - c. Vários tipos de espátulas são representados e descritos em detalhes na seção de equipamentos para manipulação do Capítulo 13.
3. Para farmácias que manipulam um número significativo de preparações semissólidas personalizadas, estão disponíveis moinhos para pomadas de pequena escala e misturadores elétricos especiais. Esse tipo de equipamento pode produzir preparações homogêneas e elegantes com esforço mínimo e possuem a vantagem adicional de minimizar a exposição do pessoal da manipulação aos fármacos e outros componentes.

B. Quantidade adicional da preparação para compensar as perdas durante a manipulação

1. A quantidade adicional da preparação necessária para compensar as perdas depende de fatores como: técnica de manipulação, número e tipo de ingredientes e dificuldades no processo de manipulação. Ao usar materiais tradicionais, como pedra de pomada e espátula, 2 a 4 g de pomada podem ser perdidos na manipulação, na preparação de uma quantidade moderada dela (p. ex., 15 a 120 g).
2. Uma porcentagem (p. ex., 10%) ou uma quantidade específica de produto a mais (p. ex., 3 g) é preparada para compensar as perdas. A quantidade de produto em excesso é determinada com base na experiência do manipulador e no julgamento profissional.

C. Incorporação de fármacos e outras substâncias sólidas**1. Princípios gerais**

- a. Como se deseja a obtenção de uma preparação homogênea e não arenosa, qualquer sólido incorporado a uma base para pomada deve estar solubilizado ou no estado mais fino de subdivisão possível.
- b. Agentes auxiliares, como agentes levigantes e solventes, podem ser adicionados durante a formação de uma pomada para permitir a obtenção de uma preparação homogênea e com aparência elegante. Agentes auxiliares que provocam alterações substanciais nas propriedades da formulação devem ser evitados. Por exemplo, se uma pomada consistente é requerida, como uma pasta, deve-se evitar a incorporação de agentes que causam uma diminuição significativa da viscosidade da formulação.

2. Escolha da forma do fármaco



- a. Se possível, escolha a forma do fármaco que seja um pó fino (p. ex., ácido bórico em pó em vez de cristais ou enxofre coloidal em vez de enxofre precipitado).
- b. Se o pedido de prescrição especifica uma determinada forma, ela deve ser usada, a menos que o médico responsável seja consultado.
- c. Se existe disponibilidade de mais de uma forma do fármaco ou produto químico, a forma selecionada deve ser especificada na prescrição ou no registro de manipulação.

3. Levigação

- a. Como descrito no Capítulo 25, Pós, a levigação é o processo de redução do tamanho da partícula de um sólido ao triturá-lo em um gral ou por espatulação em uma pedra ou bloco de pomada com uma pequena quantidade de um líquido ou base fundida na qual o sólido não é solúvel. Tal processo é ilustrado no conjunto de fotos coloridas, Figura 9 e é demonstrado no Material complementar *on-line*.
- b. Idealmente, o líquido, chamado de **agente levigante**, deve ser razoavelmente viscoso e apresentar baixa tensão superficial para ser capaz de molhar o sólido com facilidade. Quando os sólidos são adicionados diretamente à base semissólida, uma dada quantidade de energia é necessária para suplantar a alta resistência ao fluxo da base semissólida. Essa resistência ao fluxo dificulta o fornecimento de cisalhamento adequado para reduzir o tamanho das partículas do sólido, quando as técnicas manuais são utilizadas na manipulação. Os agentes de levigação atuam como agentes lubrificantes. Eles facilitam a incorporação de sólidos, permitindo a obtenção de produtos mais lisos.
- c. Frequentemente, a formulação da pomada contém um ingrediente que pode ser usado como agente levigante. Esta é a situação ideal. Se a fórmula prescrita não contém um ingrediente que possa ser usado para essa finalidade, a adição de um agente auxiliar é permitida, desde que seja atóxico e não altere de modo significativo as propriedades físicas ou terapêuticas da preparação.
- d. É importante lembrar que os agentes de levigação auxiliares são adicionados para facilitar a preparação de um produto homogêneo e com bom aspecto. Eles não são adicionados quando
 - (1) o sólido a ser incorporado tem partículas muito finas;
 - (2) a quantidade de sólido a ser acrescentada é pequena;
 - (3) a base para pomada apresenta consistência mole;
 - (4) a preparação final deve ser uma pasta consistente;
- e. Tipos de agentes levigantes
 - (1) Os agentes levigantes mais comuns são apresentados na Tabela 30.1; suas densidades específicas, miscibilidades e usos gerais são dados. Descrições mais completas dos óleos e solventes podem ser encontradas no Capítulo 15, Solventes farmacêuticos e agentes solubilizantes, e o surfactante Polissorbato 80 é descrito no Capítulo 20, Surfactantes e agentes emulsificantes.
 - (2) Também pode ser usada uma base para pomada fundida.
 - (3) Agentes levigantes especiais são algumas vezes necessários por razões de estabilidade e compatibilidade.
- f. Selecionando um agente de levigação
 - (1) Se a formulação já contém um ingrediente que possa atuar como um agente levigante, tal líquido deve ser usado.
 - (2) Quando adicionar um agente levigante, verifique a sua compatibilidade com os outros ingredientes da formulação e com a base da pomada. Felizmente, a maioria dos agentes levigantes não reage e causa poucos problemas de compatibilidade.
 - (3) **Regra geral:** Assumindo que não existem problemas de compatibilidade com outros ingredientes na formulação, os agentes levigantes são geralmente escolhidos com base na sua similaridade química com a base da pomada. Por exemplo, o óleo mineral é o escolhido para bases oleaginosas, como as bases hidrofóbicas de adsorção e as do tipo água em óleo. (ver o Exemplo de Prescrição 30.1.) A glicerina, que é miscível em água, é utilizada para as bases removíveis e solúveis em água.
 - (4) Determinados ingredientes ativos precisam de agentes levigantes especiais. Vários desses são listados a seguir.
 - (a) O Polissorbato 80 (Tween 80) é utilizado como agente levigante para o coaltar. A Pomada de Coaltar USP contém uma quantidade de polissorbato 80 igual à metade da massa do Coaltar (ver Exemplo de Prescrição 30.3). O coaltar pode ser incorporado diretamente em algumas bases semissólidas, mas as propriedades surfactantes do Polissorbato 80 proporcionam a vantagem de facilitar a remoção da preparação quando for requerido. O coaltar não se mistura com óleo mineral nem glicerina.
 - (b) O óleo de rícino é recomendado para levigação do bálsamo-do-peru. Isso tem origem no fato de que a porção resinosa desse bálsamo separa-se das preparações semis-

Tabela 30.1 Agentes levigantes

Agentes levigantes	Densidade específica	Miscibilidade	Usos
Óleo mineral (também conhecido como óleo mineral pesado)	0,88 Leve: 0,85	Miscível em óleos fixos,* exceto óleo de rícino Imiscível em água, álcool, glicerina, propilenoglicol, PEG 400 e óleo de rícino	– Bases oleaginosas – Bases de absorção – Bases emulsionadas água em óleo
Glicerina	1,26	Miscível em água, álcool, propilenoglicol e PEG 400 Imiscível em óleo mineral e óleos fixos*	– Bases emulsionadas óleo em água – Bases hidrossolúveis – Ictamol
Propilenoglicol	1,04	Miscível em água, álcool, glicerina e PEG 400 Imiscível em óleo mineral e óleos fixos*	– Bases emulsionadas óleo em água – Bases hidrossolúveis
PEG 400	1,13	Miscível em água, álcool, glicerina e propilenoglicol Imiscível em óleo mineral e óleos fixos*	– Bases emulsionadas óleo-em-água – Bases hidrossolúveis
Óleo de semente de algodão	0,92	Miscível em óleo mineral e outros óleos fixos*, incluindo o de rícino Imiscível em água, álcool, glicerina, propilenoglicol e PEG 400	– O óleo de semente de algodão ou qualquer outro óleo vegetal pode ser usado como um substituto para o óleo mineral, quando um óleo vegetal é preferido ou quando o sólido a ser incorporado é mais solúvel ou se mistura melhor com um óleo vegetal do que com o óleo mineral
Óleo de rícino	0,96	Miscível em álcool e outros óleos fixos* Imiscível em água, glicerina, propilenoglicol, PEG 400 e óleo mineral	– Ictamol ou bálsamo do peru – Os mesmos usos descritos para o óleo de semente de algodão
Polissorbato 80 (Tween 80)	1,06-1,09 (geralmente pesado)	Miscível em água, álcool, glicerina, propilenoglicol, PEG 400, óleo mineral e óleos fixos*	– Coaltar – Pode ser incompatível com algumas bases emulsionadas água em óleo

*Os óleos fixos consistem em ésteres de glicerila de ácidos graxos que são líquidos à temperatura ambiente e não voláteis sob condições normais. Os exemplos de óleos fixos são óleo de semente de algodão, óleo de rícino, óleo de oliva, óleo de gergelim e óleo de milho.

sólidas que também contêm enxofre, a menos que uma quantidade igual de óleo de rícino seja utilizada como agente levigante (3).

- (c) Embora seja uma substância negra e pegajosa, o ictamol é lavável com água. Como ele se mistura com glicerina e óleos fixos, estes são agentes levigantes adequados. Alguns farmacêuticos consideram que é possível obter um produto melhor levigando o ictamol com uma base de absorção, como Petrolato Hidrofílico USP, Aquabase ou Aquapor. Nesse caso, a quantidade de base de absorção usada é igual à de ictamol na prescrição.
- (5) Alguns agentes levigantes apresentam problemas de compatibilidade com algumas bases semissólidas ou adjuvantes. Alguns exemplos são listados aqui.
- (a) Alguns surfactantes não iônicos são incompatíveis com certas bases emulsionadas, se o surfactante favorecer a formação do tipo de emulsão oposta. Por exemplo, Polissorbato 80, que forma emulsões o/a, pode provocar uma inversão de fase e quebra da emulsão, quando misturado com algumas bases a/o.
- (b) Dependendo das quantidades relativas, o óleo de rícino pode ser incompatível com uma base semissólida ou uma formulação que contenha uma porção significativa de óleo mineral. Isso ocorre porque o óleo de rícino é imiscível em óleo mineral.
- (6) Os agentes levigantes não devem ser sensibilizantes nem alergênicos. O médico prescritor e o paciente devem ser consultados antes que compostos semelhantes à lanolina sejam adicionados à preparação, pois alguns indivíduos são alérgicos a tais compostos (enquanto uma porcentagem bem menor é alérgica a derivados purificados, como o álcool da cera de lã, presente no Aquaphor e Aquabase).
- g. Quantidade de agente levigante a ser usada
- (1) Os fatores que determinam a quantidade de agente levigante necessária incluem:
- (a) a quantidade e as propriedades dos sólidos a serem incorporados;
- (b) o agente levigante selecionado;
- (c) as propriedades da base para pomada;
- (d) o grau de espalhamento desejado para a pomada.
- (2) As quantidades de agentes levigantes utilizadas em produtos oficiais podem servir como orientação, mas variam consideravelmente. Vários exemplos ilustram esse aspecto.

- (a) A Pomada de Óxido de Zinco USP requer 15% de óleo mineral para levigar 20% de óxido de zinco na Pomada Branca USP. (A Pomada Branca contém 5% do agente de endurecimento cera branca em petrolato branco.)
- (b) A Pasta de Óxido de Zinco USP não usa agente levigante para 50% de sólidos (25% de óxido de zinco e 25% de amido) em petrolato branco.
- (c) A pomada de Enxofre USP usa 10% de óleo mineral para levigar 10% de enxofre em petrolato branco.
- (3) **Regra geral:** a menos que a prescrição especifique uma determinada quantidade de agente levigante a ser adicionada, no geral recomenda-se utilizar a **quantidade mínima** necessária para umedecer os pós.
 - (a) Para ter uma ideia dessa quantidade, 3 g de óxido de zinco (10% de óxido de zinco para 30 g de uma preparação semissólida) exigem, aproximadamente, 1,5 a 2 mL de óleo mineral ou 1 a 1,25 mL de glicerina para obter um umedecimento adequado do pó.
 - (b) Em ambos os casos, a concentração percentual (m/m) do agente levigante para 30 g de pomada é de 4 a 6%, que é a quantidade média a ser usada. Você pode verificar que a quantidade depende da porção de pó a ser levigada.
- (4) Se um agente levigante auxiliar for usado, a sua massa deve ser determinada, e um correspondente decréscimo na massa da base da pomada deve ser feito para obtenção da massa final desejada da preparação. Quando adicionado por volume, a quantidade de agente levigante usada deve ser medida em uma seringa ou em uma proveta. A massa do agente levigante usado deve ser calculada usando a sua densidade relativa e o volume incorporado. As densidades de vários desses agentes estão listadas na Tabela 30.1.
- h. Documentação: o nome do agente levigante e a quantidade usada devem ser registrados na prescrição ou no registro da manipulação.

4. Dissolução

- a. Sob certas circunstâncias, é preferível a dissolução do ingrediente sólido em um solvente ou óleo e a subsequente incorporação da solução à base para pomada. Certos compostos cristalinos, como a ureia e a cânfora, são difíceis ou até impossíveis de serem levigados a um pó fino e devem ser dissolvidos em um solvente adequado antes da incorporação à base para pomada. A testosterona é um exemplo de composto que leva à formação de pomadas arenosas, a menos que seja, primeiro, dissolvida em um óleo vegetal adequado. A testosterona não é solúvel em óleo mineral.
- b. Tipos de solventes
 - (1) Os solventes miscíveis em água incluem água, álcool, álcool isopropílico, glicerina, propilenoglicol e polietilenoglicol 400. As descrições desses solventes estão no Capítulo 15, Solventes farmacêuticos e agentes solubilizantes.
 - (2) Os solventes lipofílicos incluem óleo mineral e vários óleos fixos, incluindo óleo de rícino, de semente de algodão, de oliva e de milho. As descrições desses óleos podem também ser encontradas no Capítulo 15.
- c. Escolhendo um solvente
 - (1) Consulte uma referência como *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, *The Merck Index* ou *Martindale – The Complete Drug Reference* para obter informações sobre a solubilidade do(s) ingrediente(s) a ser(em) dissolvido(s).
 - (2) Se a formulação já tem um ingrediente que pode atuar como solvente, ele deve ser utilizado para dissolver o sólido.
 - (3) Verifique a potencial compatibilidade do solvente com a base da preparação semissólida e com os demais ingredientes.
- d. Capacidade de diferentes bases para pomadas em absorver solventes

De acordo com sua composição, as bases para pomadas apresentam diferentes capacidades em absorver líquidos.

 - (1) **Bases de hidrocarbonetos** não absorvem água e apenas quantidades muito limitadas de soluções alcoólicas. A maioria dos óleos mistura-se facilmente com essas bases, mas eles reduzem a viscosidade da preparação.
 - (2) **Bases de absorção anidras** podem absorver grandes quantidades de soluções aquosas e, em menor extensão, soluções alcoólicas.
 - (a) Petrolato Hidrofílico USP e seus correspondentes comerciais, como Aquabase e Aquaphor, absorvem uma massa igual de água com relativa facilidade e podem absorver uma quantidade maior que sua massa em água com paciência e adequada espatulação.
 - (b) Essas bases absorvem menos álcool e álcool isopropílico, possivelmente até uma massa igual, visto que esses alcoóis eventualmente dissolvem os emulsificantes nessas

- bases de absorção e destroem sua capacidade de emulsificar o líquido hidroalcoólico adicional.
- (c) Como ocorre com as bases de hidrocarbonetos, as bases de absorção incorporam com facilidade a maioria dos óleos, com uma correspondente redução na viscosidade do sistema.
- (3) **Bases emulsionadas água em óleo** aceitam quantidades variáveis de água e soluções alcoólicas.
- (a) Cold Cream e a Pomada de Água de Rosas USP são bases emulsionadas a/o que podem absorver muito pouca água.
 - (b) Duas bases emulsionadas a/o comerciais, Hydrocream e Eucerin absorvem muito mais água, porém muito menos que suas concorrentes de absorção anidras, Aquabase e Aquaphor.
 - (c) Embora as bases emulsionadas água em óleo aceitem a maioria dos óleos, como ocorre com as bases lipofílicas e de absorção, elas podem ficar menos consistentes, dependendo da quantidade de óleo adicionada.
- (4) **Bases emulsionadas removíveis óleo em água** aceitam água ou líquidos miscíveis em água na sua fase externa, mas eventualmente resultam em loções líquidas com a adição de quantidades significativas destes.
- (a) A Pomada Hidrofílica USP, uma base emulsionada o/a, e seus concorrentes comerciais, como Dermabase e Pomada Aquaphilic, absorvem cerca de 30% de sua massa em água sem perder consistência. Essas bases aceitam uma quantidade menor de álcool e eventualmente quebrarão, caso seja adicionada uma quantidade excessiva de álcool.
 - (b) Essas bases para pomadas emulsificam parte do óleo adicionado, pois geralmente elas contêm um excesso de agente emulsificante. Maiores quantidades de óleo podem requerer a adição de uma pequena quantidade de um agente emulsificante o/a, como o Polissorbato 80 (Tween 80).
- (5) Como o nome indica, as **bases hidrossolúveis** são solúveis em água. Elas também são solúveis em álcool.
- (a) Elas aceitam uma quantidade muito limitada de água ou álcool sem perder a viscosidade.
 - (b) A adição de um óleo pode requerer a sua levigação prévia com um líquido de propriedades químicas intermediárias, como a glicerina ou o propilenoglicol.
- e. Estratégias para adicionar solventes a bases não absorventes
- Se uma solução aquosa ou alcoólica deve ser adicionada a uma base que não vai absorvê-la, o manipulador pode usar uma das estratégias a seguir.
- (1) Substituir a base para pomada, em parte ou totalmente, por uma base de absorção ou outra que possa absorver o líquido. Se for possível, mantenha a mesma classe de base. Por exemplo, mude Cold Cream para Hydrocream; ambas são bases emulsionadas a/o, em vez de Aquabase, uma base de absorção anidra. O médico deve ser consultado sobre a alteração da base. Esse caso está ilustrado no Exemplo de Prescrição 30.4.
 - (2) Adicionar um agente emulsificante auxiliar não iônico ou uma associação de agentes emulsificantes.
 - (a) Alcoóis graxos, como álcool cetílico ou estearílico, podem ser adicionados a bases de hidrocarbonetos com essa finalidade. Por exemplo, quando 5% de álcool cetílico são adicionados ao petrolato branco, a mistura vai absorver 40 a 50% de sua massa em água (4). Como esses alcoóis graxos são substâncias ceras graxas, a mistura deve ser fundida e então deixada resfriar para a obtenção de uma base homogênea.
 - (b) O álcool estearílico ou cetílico também pode ser adicionado às bases hidrossolúveis de polietilenoglicol para melhorar suas propriedades de absorção de água ou álcool. A monografia da Pomada de Polietilenoglicol no *National Formulary* afirma que se 5% do PEG 3350 forem substituídos por uma quantidade igual de álcool estearílico, 6 a 25% de uma solução aquosa podem ser incorporados à Pomada de Polietilenoglicol (5).
 - (c) Surfactantes não iônicos do tipo Span são úteis para esse propósito. Por exemplo, 2 a 5% de Span 80, quando incorporados diretamente em uma base hidrofílica, permitem que a base absorva uma quantidade significativa de solução aquosa. Esse caso está ilustrado no Exemplo de Prescrição 30.5.
 - (3) Espatular a solução e a base para pomada até que uma quantidade suficiente de solvente evapore.
- f. Tenha cuidado ao adicionar água a formulações com fármacos sujeitos à hidrólise. Ela pode afetar a estabilidade da preparação. Igualmente, preparações contendo água devem conter um ingrediente antimicrobiano ou um conservante.

g. Quantidade de solvente a ser adicionada

(1) **Regra geral:** a menos que a prescrição especifique a quantidade de solvente, use a **quantidade mínima** necessária para dissolver os ingredientes sólidos.

(2) Se um solvente for adicionado à formulação, a massa deve ser determinada e deve haver uma redução correspondente na massa de base para obter a quantidade final desejada. O volume de solvente usado deve ser medido em uma seringa ou proveta; a massa desse volume pode ser calculada usando a densidade relativa do solvente e o volume a ser incorporado. Esse caso está ilustrado nos Exemplos de Prescrição 30.4 e 30.5. Os valores de densidade relativa de solventes farmacêuticos são fornecidos nas descrições dos solventes no Capítulo 15, e os valores de densidade relativa para solventes e alguns líquidos comumente adicionados às Preparações Semissólidas são fornecidos na Tabela 30.2.

h. Documentação: o nome do solvente e a quantidade usada devem ser anotados na prescrição ou no registro de manipulação.

D. Incorporação de líquidos

1. As formulações que incluem líquidos requerem o uso de bases semissólidas que sejam capazes de absorvê-lo. Se um líquido deve ser adicionado a uma base que não o absorve, uma das estratégias fornecidas anteriormente (na Seção C.4.e) para incorporação de soluções pode ser empregada.
2. Ao adicionar um líquido não viscoso, tal como uma solução aquosa ou hidroalcoólica, utilize uma boa técnica e tenha cuidado durante a incorporação. Como estamos trabalhando com preparações semissólidas, mesmo para aquelas bases que podem absorver uma quantidade significativa de líquido, ele deve ser espalhado ou triturado junto com a base com cuidado.
 - a. Um método consiste em colocar a base semissólida em uma pedra de pomada e criar uma depressão no meio da base; em seguida, o líquido é cuidadosamente vertido nessa depressão para mantê-lo aprisionado durante o processo. O líquido é então espalhado em pequenas porções na base. Esse caso está ilustrado no conjunto de fotos coloridas, Figura 10.
 - b. Um segundo método consiste em colocar a base semissólida em um gral e adicionar o líquido em porções com trituração até que ele seja totalmente adicionado.
3. Alguns líquidos viscosos são medidos por massa e não por volume. Os exemplos incluem coaltar, bálsamo-do-peru, ictamol e emulsificantes do tipo polissorbato-sorbitano. Para líquidos

Tabela 30.2 Densidade dos líquidos selecionados

LÍQUIDO	DENSIDADE
Acetona	0,79
Ácido acético glacial	1,05
Ácido Clorídrico	1,18
Ácido Fosfórico	1,71
Ácido Láctico	1,20
Água de Hamamélis	0,98
Água de Rosas	1,16
Álcool	0,82
Álcool Isopropílico	0,78
Clorofórmio	1,48
Fenol Liquefeito	1,06
Glicerina	1,26
Monoacetato de Resorcinol	1,20
Óleo de Menta	0,91
Óleo de Rícino	0,96
Óleo de Semente de Algodão	0,92
Óleo Mineral Leve	0,85
Óleo Mineral Pesado	0,88
Polietilenoglicol 400	1,13
Propilenoglicol	1,04
Salicilato de Metila (Óleo de Gaultéria)	1,18
Solução de Coaltar (LCD)	0,87
Tintura Composta de Benjoim	0,91
Tintura de Benjoim	0,85

viscosos e densos, é melhor limpar o papel primeiro com o agente levigante escolhido antes de tarar o seu peso e adicionar o líquido viscoso. Este é transferido com mais facilidade do papel de pesagem para a pedra de pomada, porque desliza mais rapidamente da superfície escorregadia criada pelo agente levigante.

4. Alguns líquidos precisam de agentes levigantes especiais. Vários deles são listados na seção de agentes levigantes (ver Seção IV.C.3).
5. Alguns líquidos, em especial as soluções aquosas e alcoólicas, podem molhar os papéis dos blocos de pomadas. As pedras de pomada são o material preferido para manipular tais preparações.

V.

COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE

A. Estabilidade física

1. As pomadas são formas farmacêuticas semissólidas e, portanto, são mais estáveis fisicamente que preparações líquidas, como soluções, suspensões ou emulsões; sedimentação, *raking*, cremagem e precipitação de sólidos não são problemas que encontramos nas pomadas. Isso permite uma maior flexibilidade na determinação do prazo de validade.
2. As estratégias para obter pomadas uniformes e não arenosas e a incorporação de ingredientes líquidos nas bases para pomadas foram previamente discutidas neste capítulo.
3. A “exsudação” dos componentes líquidos ou a separação das fases pode ocorrer. O uso de agentes especiais de levigação, como discutido anteriormente, pode ser útil.
4. A glicerina ou o propilenoglicol podem ser adicionados como umectantes às bases para pomadas que contêm água, retardando a evaporação desta e, conseqüentemente, o ressecamento da base.

B. Estabilidade química

1. Ingredientes

- a. É importante consultar as referências adequadas para obter informações sobre a estabilidade química das substâncias ativas e dos outros ingredientes da formulação. As questões sobre estabilidade química são discutidas no Capítulo 37 e são fornecidas ilustrações específicas com exemplos de prescrições neste capítulo e nos capítulos de outras formas farmacêuticas. O tópico geral sobre o prazo de validade é discutido no Capítulo 4.
- b. É necessário ter cautela ao aplicar as recomendações de prazo de validade do Capítulo <795> da USP para Preparações Semissólidas, pois elas não são mencionadas especificamente. Obviamente, quando as informações sobre estabilidade e condições de armazenamento de um dado produto são conhecidas, elas podem ser aplicadas para definir o prazo de validade da preparação. Na ausência de tais informações, as seguintes recomendações dadas do Capítulo <795> da USP podem ser utilizadas(6).
 - (1) Se a formulação não contém água, o critério para formulações sólidas e de líquidos não aquosos pode ser aplicado às preparações semissólidas. Isso permite estabelecer um prazo de validade de seis meses, caso o(s) ingrediente(s) ativo(s) sejam substâncias USP ou NF, ou 25% do tempo restante do prazo de validade de um produto comercial usado como material de partida, o que ocorrer primeiro.
 - (2) Se a formulação contém água, o uso do critério para preparações líquidas que contêm água seria prudente em muitas circunstâncias. Isso permite estabelecer um prazo de validade de no máximo 14 dias, quando a preparação for armazenada no refrigerador. Como a maioria das preparações tópicas é armazenada à temperatura ambiente, essa variável deve ser considerada na determinação do prazo de validade do produto.
 - (3) A terceira possibilidade descrita no Capítulo <795> da USP usa a classificação “todas as outras formulações”. Isso limita o estabelecimento do prazo de validade ao tempo destinado à terapia ou 30 dias, o que ocorrer primeiro.
 - (4) Finalmente, quando existir a preocupação com a estabilidade química de ingrediente(s) ativo(s) reconhecidamente lábil(eis), isso deve ser considerado e pode limitar o prazo de validade do produto.

2. Emulsificantes: para informações gerais sobre a sua compatibilidade, ver o Capítulo 20, Surfactantes e agentes emulsificantes. Emulsificantes do tipo sabão ocasionam a maioria dos problemas de compatibilidade. Alguns exemplos específicos de base para pomada incluem:

- a. Emulsões óleo em água: os tradicionais cremes evanescentes utilizam emulsificantes do tipo sabão, que são sensíveis ao pH e à presença de íons multivalentes. Alguns fabricantes reformularam esses cremes ao usarem surfactantes não iônicos. A fórmula de um creme deve ser verificada quando existe suspeita de problemas de compatibilidade. Algumas emulsões óleo em água, como a Pomada Hidrofílica USP, não apresentam tais problemas,

pois o agente emulsificante é o detergente laurilsulfato de sódio mais os emulsificantes não iônicos álcool estearílico e cetílico.

- b. Emulsões água em óleo: mais uma vez, as pomadas que têm emulsificantes do **tipo sabão** podem apresentar problemas. Dois exemplos são o Cold Cream e a Pomada de Água de Rosas. Ambos têm emulsificantes formados pela reação do borato de sódio com os ácidos graxos da cera de ésteres cetílicos. Essa emulsão é sensível a ingredientes ácidos, como ácido salicílico ou compostos fenólicos. O Eucerin e Hydrocream são bases emulsionadas água em óleo que contêm surfactantes não iônicos. Elas são estáveis na presença de ingredientes ácidos.

C. Estabilidade microbiológica

1. Pomadas que contêm água estão sujeitas ao desenvolvimento microbiano. O Capítulo (1.115) da USP afirma especificamente que **todas as emulsões** precisam de um agente antimicrobiano, pois a fase aquosa é mais favorável ao desenvolvimento de microrganismos (1). Isso é especialmente importante para aquelas pomadas em que a água constitui a fase externa. Para informações sobre os conservantes aceitáveis, consulte o Capítulo 16, Conservantes antimicrobianos.
2. Se ingredientes antimicrobianos estiverem presentes na formulação, como elemento terapêutico ou como parte do sistema conservante, pode ser que não seja necessária a adição de conservantes adicionais. Por exemplo, a Pomada Hidrofílica USP e as bases para pomada emulsionadas industrializadas, tais como Dermabase, Acid Mantle Cream, Aquaphilic, Velvachol e Dermovan, contêm conservantes.
3. É importante lembrar que alguns conservantes, como os parabenos e o ácido benzoico, são muito lipofílicos; uma parte significativa pode ficar na fase oleosa da pomada, o que deixa a fase aquosa com uma concentração insuficiente de conservante. Nesse caso, o emprego de mais conservante pode ser necessário.

EXEMPLOS DE PRESCRIÇÃO

As duas primeiras prescrições a seguir são para formulações USP e estão disponíveis como produtos fabricados de várias fontes. Portanto, não seriam normalmente preparadas na farmácia. Elas são fornecidas aqui como exemplos de preparações básicas de pomada, uma usando um agente levigante para incorporação de um pó insolúvel e outra usando a incorporação direta de uma grande quantidade de pó para obter uma pasta. A preparação da do Exemplo de Prescrição 30.1 também está demonstrado no Material complementar *on-line*. Nenhuma das formulações USP apresenta problemas de estabilidade ou compatibilidade. Os produtos industrializados teriam prazos de validade de pelo menos dois anos como indicado pelo fabricante seguindo o teste de estabilidade. Se essa preparação for manipulada, um prazo de validade de seis meses para uma preparação não aquosa obtida a partir de ingredientes USP seria aceitável. O Exemplo de Prescrição 30.3 também é uma preparação USP, mas atualmente não está disponível no comércio e precisa ser manipulada. Os outros exemplos de prescrição nesta seção são formulações personalizadas.



EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 30.1

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
R # 123310	
NOME: <i>Basil Hoepe</i>	DATA: <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Travessa Companion, 612</i>	
R <i>Pomada de Óxido de Zinco USP</i> <i>Disp. 30 g</i>	
<i>J. Jensen 00/00/00</i>	
<i>Posologia: Aplicar nas áreas afetadas, quatro vezes ao dia, conforme orientado.</i>	
Reutilização da prescrição: <i>1</i>	Dr.: <i>Linus Ashman</i>
	DEA Nº: _____

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Óxido de zinco	6,6 g	Pó branco	Insol. em água e álcool	20%	1 a 25%	Adstringente, protetor, antisséptico
Óleo mineral	5,6 mL	Líquido viscoso, oleoso, claro	Imisc. em água e álcool	—	—	Agente de levigação
Pomada Branca USP	21,45 g	Semissólido branco	Imisc. em água e álcool	—	—	Base

CÁLCULOS

Dose/concentração: O óxido de zinco é frequentemente usado e como um protetor, que é definido como uma substância que protege a superfície da pele danificada ou exposta a estímulos prejudiciais ou desagradáveis. A faixa de concentração determinada pela FDA é de 1 a 25%. Usando a fórmula USP descrita a seguir, a concentração de óxido de zinco nesta preparação pode ser calculada como:

$$\frac{200 \text{ g de ZnO}}{1.000 \text{ g de pomada}} = \frac{x \text{ g de ZnO}}{100 \text{ g de pomada}} ; x = 20 \text{ g}/100 \text{ g} = 20 \%$$

Quantidade de ingredientes

A Pomada de Óxido de Zinco USP tem a seguinte fórmula (7):

Óxido de zinco	200 g
Óleo mineral	150 g
Pomada Branca	650 g
Para fazer	1.000 g

Quantidades de cada ingrediente (em g) para preparar 33 g de pomada (3 g em excesso):

$$\text{Óxido de zinco: } \left(\frac{200 \text{ g de óxido de zinco}}{1.000 \text{ g de pomada}} \right) \left(\frac{33 \text{ g de pomada}}{1} \right) = 6,6 \text{ g de óxido de zinco}$$

$$\text{Óleo mineral: } \left(\frac{150 \text{ g de óleo mineral}}{1.000 \text{ g de pomada}} \right) \left(\frac{33 \text{ g de pomada}}{1} \right) = 4,95 \text{ g de óleo mineral}$$

$$\text{Pomada branca: } \left(\frac{650 \text{ g de pomada branca}}{1.000 \text{ g de pomada}} \right) \left(\frac{33 \text{ g de pomada}}{1} \right) = 21,45 \text{ g de pomada branca}$$

A quantidade de óleo mineral é fornecida em gramas, mas em uma manipulação de pequena escala, geralmente ela é medida volumetricamente. Usando a densidade específica (d) do óleo mineral, o volume, em mililitros, necessário para a prescrição é calculado:

$$\begin{aligned} & d \text{ entre } 0,860 \text{ e } 0,905 \quad d \text{ média} = 0,88 \\ & \left(\frac{\text{mL de óleo mineral}}{0,88 \text{ g de óleo mineral}} \right) \left(\frac{4,95 \text{ g de óleo mineral}}{1} \right) = 5,6 \text{ mL} \end{aligned}$$

A Pomada Branca é uma preparação oficial USP. Sua fórmula e método de preparação são fornecidos na Tabela 23.2, no Capítulo 23, Bases para pomadas, e são demonstrados no Material complementar *on-line*.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Em uma balança de torção Classe III ou balança eletrônica, pese 6,6 g de óxido de zinco. Com uma seringa ou proveta de 10 mL, meça 5,6 mL de óleo mineral. Coloque o óxido de zinco em uma pedra ou bloco de pomada,

junte o óleo mineral aos poucos, com levigação, até formar uma pasta lisa. Pese 21,45 g de Pomada Branca e incorpore a pasta óxido de zinco-óleo mineral. Acrescente esta aos poucos com espatulação à pasta. Espatule bem a pomada para obter uma preparação lisa e uniforme.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação deve ser uma pomada lisa, branca, opaca, de consistência moderada e com um leve brilho. A massa real deve estar dentro da faixa de 30 g \pm 10 %.

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123310
 Basil Hoepe

Farmacêutico: JJ Data: 00/00/00
 Dr. Linus Ashman

Aplicar nas áreas afetadas, quatro vezes ao dia, conforme orientado.

Pomada de Óxido de Zinco USP

Produto manipulado

Quantidade: 30 g

Reutilização da prescrição: 1

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: para uso externo unialemente. Esse medicamento foi manipulado em nossa farmácia para você sob a orientação de seu médico.

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 30.2

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123311

NOME: *Justiens Case*

DATA: *00/00/00*

ENDEREÇO: *Estrada Lazy Acres, 532*

R

Óxido de zinco

Amido

Vaselina Branca

aa 15 g

qs ad 60 g

G. Giles 00/00/00

Posologia: aplicar após cada mudança de fralda, se necessário.

Reutilização da prescrição: *Se for necessário*

Dr. *Ozzie Wurtz*

DEA Nº:

INGREDIENTES USADOS: (para 10% a mais, 66 g)

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Óxido de zinco	16,5 g	Pó branco	Insol. em água e álcool	25%	1 a 25%	Protetor, adstringente, antisséptico
Amido	16,5 g	Pó branco	Insol. em água fria e álcool	25%	Variável	Absorvente, protetor, calmante
Vaselina Branca	33 g	Semissólido branco, translúcido	Imisc. em/ água e álcool	—	—	Base

CÁLCULOS**Dose/concentração**

Esta fórmula é a Pasta de Óxido de Zinco USP. Todas as concentrações estão de acordo para o uso indicado. Percentuais de óxido de zinco e amido:

$$\frac{15 \text{ g de óxido de zinco/amido}}{60 \text{ g de pomada}} = \frac{x \text{ g de óxido de zinco/amido}}{100 \text{ g}}; x = 25 \text{ g}/100 \text{ g} = 25 \%$$

Quantidade de ingredientes

Como essa preparação é indicada para o tratamento de assaduras causadas pelo uso de fralda, é necessária uma formulação bem espessa (como uma pasta). Por isso, não é adicionado agente de levigação. As massas (em g) de todos os ingredientes, exceto a base para pomada, são fornecidos na prescrição. A quantidade de vaselina branca é calculada ao subtrair as massas de todos os outros ingredientes da massa total requerida.

Massa do óxido de zinco:	15 g
Massa do amido:	15 g
Massa total dos ingredientes em pó:	30 g
Massa da vaselina branca:	$60 \text{ g} - 30 \text{ g} = 30 \text{ g}$

Para preparar uma porção extra de pomada para compensar a perda durante a manipulação, um excesso de 10% de cada ingrediente pode ser calculado e usado:

$$\text{Óxido de zinco e amido: } 15 \text{ g} \times 110\% = 15 \text{ g} \times 1,1 = 16,5 \text{ g}$$

$$\text{Vaselina branca: } 30 \text{ g} \times 110\% = 30 \text{ g} \times 1,1 = 33 \text{ g}$$

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Em uma balança de torção Classe III ou balança eletrônica, pese 16,5 g de óxido de zinco e amido individualmente e 33 g vaselina branca. Transfira os pós para um bloco de pomada e espatule-os juntos até que uma mistura homogênea seja obtida. Incorpore-os diretamente na vaselina branca por espatulação até produzir uma pasta lisa. A obtenção desse produto com uma textura não arenosa requer tempo e habilidade. É mais bem preparado pela incorporação de uma pequena quantidade de pó de cada vez a uma pequena quantidade de base, até que todo o pó seja acrescentado e uma pasta lisa seja obtida. Transfira para um pote de pomada de 60 g, rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: Preparação deve semissólida, lisa, branca, opaca, de consistência bem firme e com a aparência "seca". A massa real deve ser $60 \text{ g} \pm 10\%$.

RÓTULO

 FARMÁCIA PRÁTICA RUA DE PAPÉIS, 425 TRITURADOR, CEP 53706 (608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R 123311	Farmacêutico: GG	Data: 00/00/00
Justiens Case	Dr. Ozzie Wurtz	
Aplicar após cada troca de fralda, se necessário.		
Pasta Tópica de Óxido de Zinco 25% e Amido 25% (ou pode ser rotulado como Pasta de Óxido de Zinco USP)		
Produto manipulado	Quantidade: 60 g	
Reutilização da prescrição: 1	Descartar após: fornecer a data	

Rótulos auxiliares: para uso externo unicamente. Esse medicamento foi manipulado em nossa farmácia para você sob a orientação de seu médico.

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 30.3

CASO: P. Sandra Smith é uma paciente de 24 anos, 59 kg, 1,50 m de altura com psoríase moderada. A Dra. Pixce vem tratando a condição da paciente com várias terapias, incluindo corticosteroides tópicos e produtos comerciais à base de coaltar. Em todos os casos, os resultados não foram satisfatórios ou não duraram. Antes de tentar o regime de Goeckerman, que usa uma combinação de coaltar bruto (CTB) e terapia de luz ultravioleta, a farmacêutica Jolson sugeriu tentar uma preparação tradicional com coaltar, porque foi relatado que ela fornece melhor resultados do que alguns dos mais recentes produtos de coaltar. O regime de Goeckerman é bem eficiente e fornece um alívio duradouro, mas geralmente é administrado em centros de tratamento e requer a terapia diária de luz ultravioleta após a aplicação de CTB, durante oito horas (9); portanto, ele é complicado, consome tempo e é caro. A seguinte prescrição é uma formulação USP, mas não está disponível no comércio atualmente, assim, Dr. Jolson irá manipular em sua farmácia.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
R # 123312	
NOME: <i>P. Sandra Smith</i>	DATA: <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Enseada Hosta, 2530</i>	
R	<i>Pomada de Coaltar USP</i>
	<i>Disp. 1 oz. (30 mL)</i>
<i>Posologia: Aplicar nas áreas afetadas, após o jantar, e deixar por quatro horas, removendo antes de dormir.</i>	
J. Jolson 00/00/00	
Reutilização da prescrição: <i>3</i>	Dr. <i>Penelope Pixce</i>
	DEA N°: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Pomada de Coaltar USP**QUANTIDADE:** 30 g (mais 3 g extras)**REGISTRO DA FORMULAÇÃO:** OT001**USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA:** Psoríase**VIA DE ADMINISTRAÇÃO:** Tópica**INGREDIENTES USADOS:**

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Coaltar	330 mg	Líquido viscoso, preto	Pouco sol. em água, parc. sol. em álcool	1%	Varia	Antiprurido, antieczema, ceratoplástico
Polissorbato 80	165 mg	Líquido viscoso, oleoso, amarelo	Misc. em água, óleos	0,5%	½ a 1 vezes a quantidade de coaltar	Agente disper-sante, emulsionante
Pasta de Óxido de Zinco	32,505 g	Pasta semissólida, branca	Imisc. em água	Concentração total	Concentração total	Protetor, veículo

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: É uma formulação oficial USP conhecida por ser muito estável. Não é necessário conservante, porque o óxido de zinco é antisséptico e a formulação não contém água.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia USP para essa preparação recomenda acondicionar em recipientes fechados (7). Use um tubo de pomada de 30 g.

PRAZO DE VALIDADE: Embora existam várias versões industrializadas dessa formulação com prazo de validade de vários anos, use um prazo de validade mais cauteloso de seis meses, pois essa preparação não aquosa foi manipulada com ingredientes USP (6).

CÁLCULOS

Dose/concentração: É uma formulação USP, todas as concentrações estão adequadas.

Quantidade de ingredientes

A Pomada de Coaltar USP tem a seguinte fórmula (7):

Coaltar	10 g
Polissorbato 80	5 g
Pasta de Óxido de Zinco	985 g
Para fazer	1.000 g

Quantidades de cada ingrediente (em g) para preparar 33 g de pomada (3 g adicionais para compensar as perdas durante a manipulação):

$$\text{Coaltar: } \left(\frac{10 \text{ g de coaltar}}{1.000 \text{ g}} \right) \left(\frac{33 \text{ g}}{1} \right) = 0,33 \text{ g de coaltar}$$

$$\text{Polissorbato 80: } \left(\frac{5 \text{ g de Polissorbato 80}}{1.000 \text{ g}} \right) \left(\frac{33 \text{ g}}{1} \right) = 0,165 \text{ g de Polissorbato 80}$$

Pasta de Óxido de Zinco: usar a Pasta de Óxido de Zinco USP comercialmente disponível.

$$\left(\frac{985 \text{ g de Pasta de óxido de zinco}}{1.000 \text{ g}} \right) \left(\frac{33 \text{ g}}{1} \right) = 32,505 \text{ g de Pasta de óxido de zinco}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisite fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco limpo de laboratório e use luvas descartáveis. Manuseie o coaltar com cuidado, pois ele mancha.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS Pedra de pomada. Todas as pesagens são feitas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 330 mg de coaltar, 165 mg de Polissorbato 80 e 32,505 g de Pasta de Óxido de Zinco. Como o coaltar é denso e pegajoso; é melhor limpar o papel de pesagem primeiro com Polissorbato 80 antes de tarar o seu peso e adicionar o coaltar. Isso torna o papel escorregadio, assim, o coaltar é totalmente transferido com mais facilidade para a pedra de pomada com uma espátula metálica. Levigue o Polissorbato 80 e o coaltar juntos em uma pedra de pomada e então incorpore a mistura à Pasta de Zinco por espatulação usando diluição geométrica. Tare um tubo de pomada de 30 g, transfira o produto para o tubo e registre a massa da preparação. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma pomada lisa, cinza-escuro, opaca, com consistência um pouco espessa e com um leve brilho. Não deve ter partículas brancas visíveis na pomada. Apresenta o odor característico do coaltar.

CONTROLE DE QUALIDADE: Verifique a massa real, esta deve estar dentro da faixa de $\pm 10\%$ da massa prescrita de 30 g, e a perda a partir da massa teórica de 33 g deve ser razoável.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Jennifer Jolson, Farmacêutica

VERIFICADO POR: John Dopp, Farmacêutico

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Pomada de Coaltar USP

QUANTIDADE: 30 g (mais 3 g extra)

DATA DA FABRICAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OT001

NÚMERO CONTROLE


DA PRESCRIÇÃO: 123312

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Coaltar	330 mg	JET LABS ON3031	mês/ano	bjf	jj
Polissorbato 80	165 mg	JET LABS ON3032	mês/ano	bjf	jj
Pasta de Óxido de Zinco	32,505 g	Quality Generics XN8975	mês/ano	bjf	jj

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma pomada lisa, cinza-escuro, opaca, com consistência um pouco espessa e com um leve brilho. Quando espalhada em uma camada fina, não apresenta partículas brancas visíveis. Apresenta o odor característico do coaltar. A massa real verificada é 31,1 g, que está dentro da faixa de $\pm 10\%$ da massa prescrita de 30 g e dos limites normais de perda esperada a partir da massa teórica de 33 g.

RÓTULO

		
FARMÁCIA PRÁTICA		
RUA DOS PAPÉIS, 425		
TRITURADOR, CEP 53706		
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R 123312	Farmacêutico: JJ	Data: 00/00/00
P. Sandra Smith		Dra. Penelope Pixce
Aplicar nas áreas afetadas, após o jantar, e deixar por quatro horas, removendo na hora de dormir.		
Pomada de Coalta USP		
Produto manipulado	Quantidade: 30 g	
Reutilização da prescrição: 3	Descartar após: fornecer a data	

Rótulos auxiliares: apenas para uso externo. Advertência para fotossensibilidade. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Srta. Smith, sou sua farmacêutica, Jennifer Jolson. Tem alergia a algum medicamento? Está usando atualmente outro medicamento (via oral ou tópica)? O que a Dra. Pixce falou sobre o medicamento? A Pomada de Coalta é para tratar sua psoríase. Aplique nas áreas afetadas toda noite após o jantar, deixe por quatro horas e retire antes de dormir. O objetivo é aplicá-la nas áreas afetadas durante quatro horas diariamente; a Dra. Pixce acredita que essa terapia fornecerá quatro horas de tratamento com a interrupção mínima de seu trabalho e de suas atividades diárias. Discutimos o fato de que tal esquema nem sempre pode ser o melhor, assim se o mesmo objetivo for alcançado com outro, será ótimo. É recomendado que você aplique a pomada no sentido do crescimento do fio de cabelo, para baixo no seu braço. Esse procedimento é utilizado para reduzir a irritação das áreas onde seu fio de cabelo nasce. Cubra os locais de aplicação com um material limpo, descartável, tal como um filme plástico para alimentos, pois essa pomada mancha o tecido. Eu me lembro de um professor de farmácia contando para nossa classe que a única maneira de retirar o coalta do tecido é com uma tesoura! Acredito que a forma mais fácil para remoção dessa pomada da sua pele ao final das quatro horas é umedecendo um tecido com óleo mineral, passando-o delicadamente no locais com pomada, lavando em seguida com sabão e água morna. Descarte o tecido em um saco plástico e jogue no lixo. A preparação pode tornar as áreas afetadas mais sensíveis à luz solar, provocando vermelhidão na pele. Não use nas áreas anogenitais, nem próximos de seus olhos. Se sua condição piorar ou se ocorrer outros tipos de irritação, fale com a sua médica. Esse medicamento deve ser mantido à temperatura ambiente, fora do alcance de crianças. Descarte o medicamento não usado após seis meses. A Dra. Pixce autorizou reutilizar a prescrição três vezes. Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 30.4

CASO: Rudiger Simpson é um paciente de 22 anos, 74 kg e 1,70 m de altura, com diagnóstico de dermatite alérgica. Seis meses atrás, ele concluiu seu curso de assistência médica e começou a trabalhar como assistente cirúrgico de um cirurgião ortopédico. Há pouco tempo apresentou pele vermelha, seca, muito irritada nos seus pulsos e partes superiores das mãos, locais onde os punhos elásticos da sua bata cirúrgica entram em contato com a pele. Ele acha que é alérgico ao elástico e solicitou um tipo diferente de bata cirúrgica, também pediu ao Dr. Stark algum tipo de pomada para tratar sua pele. O médico quer que ele use uma pomada de hidrocortisona-ureia com uma base hidrofóbica, pois ela fornecerá uma maior proteção e hidratação, porém, todos os produtos comerciais são constituídos de bases cremosas laváveis com água. Assim, Dr. Stark prescreveu a pomada personalizada descrita aqui. O farmacêutico B. Bunny pediu-lhe para fazer uma mudança na base para pomada para uma de absorção (marca Aquabase ou petrolato hidrofílico anidro), com isso, ele pode obter uma preparação, não arenosa ao incorporar a solução de ureia. O Dr. Stark concordou desde que a pomada fornecesse uma boa ação emoliente para proteção.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123365

NOME: *Rudiger B. Simpson*

DATA: *00/00/00*

ENDEREÇO: *Travessa Lane, 951*

R *Hidrocortisona* *0,6 g*
Ureia *6 g*
~~*Petrolato Branco*~~ *qs ad* *60 g*

Após o farmacêutico consultar por telefone o Dr. Stark, o

Petrolato Branco foi trocado por Aquabase.

B. Bunny 00/00/00

Posologia: aplicar na área afetada até quatro vezes ao dia

Reutilização da prescrição: *4*

Dr. *Art Stark*

DEA Nº: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Pomada tópica de Hidrocortisona 1% e Ureia 10%

QUANTIDADE: 60 g (mais 6 g adicionais)

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OT002

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Anti-inflamatório/emoliente

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Hidrocortisona	0,66 g	Pó branco	Muito sol. em água, 1g/ 40 mL em álcool	1,0%	0,25 a 2,5%	Anti-inflamatório, antipruriginoso
Solução estoque parabeno-propilenoglicol	1,32 mL (1,368 g)	Líquido claro, incolor	Misc. em água e álcool	0,18% MP 0,02% PP 2% PG	0,018% MP 0,02% PP 2% PG	Conservante
Ureia	6,6 g	Pó branco cristalino	1 g/1,5 mL de água, 10 mL de álcool	10%	5 a 30%	Leve ceratolítico, hidrata a pele, remove caspa
Água Purificada	10 mL	Líquido claro, incolor	—	—	—	Solvente
Aquabase	47,372 g	Semissólido transparente, branco	Insol. em água e álcool	—	—	Veículo, emoliente

MP = metilparabeno; PP = propilparabeno; PG = propilenoglicol

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: Não há dados disponíveis sobre a estabilidade específica desta formulação, e sua avaliação é dificultada por causa dos vários ingredientes presentes. Como a ureia é uma substância cristalina dura, de difícil levigação a pó fino, em geral ela é dissolvida em água antes da incorporação à base para pomada. Portanto, a estabilidade da ureia na solução aquosa é importante. As preparações manipuladas de ureia foram avaliadas e descritas na literatura, mas com resultados confusos. Uma boa revisão do assunto pode ser obtida no *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, que relata a meia-vida calculada da solução de ureia a 25°C e pH = 7 como sendo 29 anos (10). Visto que o petrolato branco não absorve a água necessária para dissolver a ureia, ele deve ser substituído total ou parcialmente por uma base de absorção como Petrolato Hidrofílico USP ou um produto similar comercial. (Outra alternativa seria adicionar 2 a 5% de Span 80 para emulsificar a solução de ureia.) Para essa formulação, a base foi alterada para Aquabase, uma marca de Petrolato Hidrofílico. A estabilidade da hidrocortisona na preparação também é difícil de ser avaliada. Em solução aquosa, a hidrocortisona sofre oxidação e outras reações de degradação complexas. É mais estável em pH 3,5 a 4,5 e sua estabilidade é dependente do pH, com declives no perfil de pH nas regiões ácidas e básicas (11). Embora a hidrocortisona não esteja em solução, ela pode entrar em contato com gotículas de água da solução aquosa da ureia, e o *Merck Index* relata que soluções de ureia a 10% em água têm um pH igual a 7,2, uma condição desfavorável para a estabilidade da hidrocortisona. Devido à adição da água, um conservante deve ser acrescentado, e a associação de metilparabeno 0,18% e propilparabeno 0,02% em propilenoglicol foi selecionada.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: Acondicionar em um pote para pomada resistente a luz e bem fechado e armazenar à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: A USP recomenda um prazo de validade no máximo de 14 dias para formulações líquidas à base de água preparadas a partir de ingredientes sólidos, quando não existem informações sobre a estabilidade do produto (6).

CÁLCULOS

Dose/concentração

A concentração (em %) para cada ingrediente ativo é calculada aqui.

$$\text{Hidrocortisona:} \quad \frac{0,6 \text{ g de HC}}{60 \text{ g de pomada}} = \frac{x \text{ g de HC}}{100 \text{ g de pomada}}; x = 1 \text{ g}/100 \text{ g} = 1\%$$

$$\text{Ureia:} \quad \frac{6 \text{ g de ureia}}{60 \text{ g de pomada}} = \frac{x \text{ g de ureia}}{100 \text{ g de pomada}}; x = 10 \text{ g}/100 \text{ g} = 10\%$$

Ambas as concentrações estão adequadas para uso.

Quantidade de ingredientes

A hidrocortisona e a ureia são sólidos, e a prescrição fornece as quantidades de cada um em gramas. Para preparar um excesso de pomada para compensar as perdas durante a manipulação, um excesso de 10% de cada ingrediente pode ser calculado da seguinte forma:

$$\text{Hidrocortisona:} \quad 0,6 \text{ g} \times 110\% = 0,6 \text{ g} \times 1,1 = 0,66 \text{ g}$$

$$\text{Ureia:} \quad 6 \text{ g} \times 110\% = 6 \text{ g} \times 1,1 = 6,6 \text{ g}$$

Como discutido anteriormente, a ureia tem uma estrutura cristalina rígida que requer a dissolução em água para obter uma pomada lisa. A solubilidade da ureia em água é 1 g/1,5 mL. A quantia de água necessária para dissolvê-la pode ser calculada:

$$\left(\frac{1,5 \text{ mL de água}}{1 \text{ g de ureia}} \right) \left(\frac{6,6 \text{ g de ureia}}{1} \right) = 9,9 \approx 10 \text{ mL de água}$$

A adição de água significa que um conservante deve ser adicionado. A *Farmácia Prática* usa a solução-estoque (descrita no Capítulo 16, Conservantes antimicrobianos), contendo metilparabeno e propilparabeno em propilenoglicol:

Metilparabeno (MP)	9 g
Propilparabeno (PP)	1 g
Propilenoglicol (PG)	qsp 100 mL

Um volume de 2 mL dessa solução por 100 g de preparação fornece a concentração recomendada de 0,18% de MP e 0,02% de PP com aproximadamente 2% de PG. Para nossa pomada de 66 g, o volume necessário é calculado como sendo:

$$\frac{2 \text{ mL de solução-estoque}}{100 \text{ g de pomada}} = \frac{x \text{ mL de solução-estoque}}{66 \text{ g de pomada}}; x = 1,32 \text{ mL de solução-estoque}$$

Para saber se tal volume fornece a concentração percentual correta de conservante são feitos os seguintes cálculos. Por exemplo, para MP:

$$\left(\frac{9 \text{ g MP}}{100 \text{ mL de estoque}} \right) \left(\frac{1,32 \text{ mL de solução-estoque}}{1} \right) = 0,119 \text{ g MP}$$

$$\frac{0,119 \text{ g de MP}}{66 \text{ g de pomada}} = \frac{x \text{ g de MP}}{100 \text{ g de pomada}}; x = 0,18 \text{ g MP}/100 \text{ g} = 0,18\%$$

A massa dessa solução-estoque deve ser calculada para determinar a massa de Aquaphor para obter 66 g de pomada. O PG tem uma densidade específica de 1,036. Como o pequeno volume de pó dos parabenos é insignificante, você pode usá-la como a densidade específica da solução-estoque. Calcule a massa de 1,32 mL da solução estoque:

$$\left(\frac{1,036 \text{ g de solução-estoque}}{1 \text{ mL de solução-estoque}} \right) \left(\frac{1,32 \text{ mL de solução-estoque}}{1} \right) = 1,368 \text{ g de solução-estoque}$$

Como discutido, a base para pomada foi alterada de petrolato branco para uma base de absorção anidra, Aquabase. A sua quantidade é calculada ao subtrair as massas de todos os outros ingredientes da massa total desejado. A primeira etapa é determinar as massas reais de todos os ingredientes. As massas (em g) para a hidrocortisona, a ureia e a solução-estoque parabeno-PG foram calculadas anteriormente. A massa de 10 mL de Água Purificada usada para dissolver a ureia é 10 g (considerando que a densidade da água seja 1 g/mL).

Massa de todos os ingredientes:

Massa da hidrocortisona:	0,66 g
Massa do parabeno-propilenoglicol	1,368 g
Massa da ureia:	6,6 g
Massa da água:	10 g
Massa total dos ingredientes:	18,628 g

Massa da Aquabase: $66 \text{ g} - 18,628 \text{ g} = 47,372 \text{ g}$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco de laboratório limpo e use luvas descartáveis.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS Pedra de pomada. Todas pesagens são feitas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 6,6 g de ureia e meça 10 mL de Água Purificada em uma proveta de 10 mL. Transfira ambos para um pequeno béquer e agite para dissolver a ureia na água. Com uma seringa de 3 mL, separe 1,32 mL de solução-estoque de parabeno-PG e adicione à solução de ureia. Pese 47,372g de Aquabase e 0,66 g de hidrocortisona em pó. Coloque esta em uma pedra de pomada e levigue com uma pequena quantidade de Aquabase, e então incorpore o resto de Aquabase. Forme um pequeno “poço” na hidrocortisona-aquabase e acrescente uma pequena quantidade de solução de ureia parabeno. Usando uma espátula, incorpore com cuidado a solução de ureia na pomada, evitando a perda da solução. Continue o processo gradualmente até que a solução de ureia seja adicionada e espátule para obter uma pomada uniforme. Tare a massa de um tubo de 60 g e transfira a pomada acabada para esse recipiente. Observe e registre a massa da pomada. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação deve ser uma pomada lisa, branca, ligeiramente transparente, consistente e com um leve brilho.

CONTROLE DE QUALIDADE: Verifique a massa real da pomada, que deve estar entre $60 \pm 10\%$ e deve ser consistente com a massa teórica de 66 g e a perda prevista durante a manipulação.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: B. Bunny, farmacêutico

VERIFICADO POR: John Dopp, farmacêutico

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Pomada Tópica de Hidrocortisona 1% e Ureia 10%**QUANTIDADE:** 60 g (mais 6 g extra)**DATA DA FABRICAÇÃO:** dia/mês/ano**PRAZO DE VALIDADE:** dia/mês/ano**REGISTRO DA
FORMULAÇÃO:** OT002**NÚMERO CONTROLE
DA PRESCRIÇÃO:** 123365

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Hidrocortisona	0,66 g	JEL Labs SS2921	mês/ano	bjf	bb
Solução-estoque parabeno-propileno-glicol	1,32 mL (1,368 g)	Prat. Pharm. JT4872	mês/ano	bjf	bb
Ureia	6,6 g	JET Labs ON3041	mês/ano	bjf	bb
Água Purificada	10 mL	Sweet Springs AL0529	mês/ano	bjf	bb
Aquabase	47,372 g	Paddock labs ON3042	mês/ano	bjf	bb

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma pomada lisa, branca, ligeiramente transparente, consistente e com um leve brilho. A massa real verificada é 62,9 g, que está dentro da faixa de $\pm 10\%$ da quantidade prescrita de 60 g e dos limites normais de perda a partir da massa teórica de 66 g.

RÓTULO

 FARMÁCIA PRÁTICA RUA DOS PAPÉIS, 425 TRITURADOR, CEP 53706 (608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R_x 123365	Farmacêutico: BB	Data: 00/00/00
Rudiger Simpson		Dr. Art Stark
Aplicar na área afetada, até quatro vezes ao dia.		
Pomada Tópica de Hidrocortisona 1% e Ureia 10%		
Produto manipulado	Quantidade: 60 g	
Reutilização da prescrição: 4	Descartar após: fornecer a data	

Rótulos auxiliares: apenas para uso externo. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sr. Simpson, sou seu farmacêutico, Dr. Bunny. Você é alérgico a algum medicamento? Atualmente está usando outro medicamento? O que o Dr. Stark falou para você ou o que você sabe sobre essa pomada? Ela contém o anti-inflamatório hidrocortisona mais o emoliente ureia em uma base para pomada especial que deve reduzir a secura da sua pele. Aplique-a nas áreas afetadas, quatro vezes ao dia, e esfregue bem. Se a condição não responder ao tratamento ou se piorar, informe ao Dr. Stark ou a mim que tentaremos outra opção. Eu compreendo que você

acha que sua bata cirúrgica provocou dermatite e que você já tomou as providências para ter uma de outra marca. Espero que ajude. Como você sabe, essa pomada é para uso externo apenas. Ela deve ser armazenada à temperatura ambiente, longe da luz e do calor e fora do alcance de crianças. Descarte o medicamento não usado após duas semanas (data fornecida). A prescrição pode ser reutilizada quatro vezes. Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 30.5

CASO: Millie Butler é uma paciente de 45 anos, 74 Kg e 1,70 m, com histórico de psoríase em placas há 15 anos. No passado, ela teve exacerbações tratadas com vários hidratantes tópicos, agentes queratolíticos e corticosteroides. Hoje em dia, tem algumas placas espessas, escamativas em suas mãos, seus braços e especialmente em seus cotovelos. Há pouco tempo, a paciente conseguiu a licença de corretora de imóveis e iniciou sua nova função, mas acha que o estresse tem sido um fator que contribui para sua recente exacerbação; como lida diariamente com clientes e acredita que a psoríase não é “insignificante”, ela se preocupa em conseguir uma rápida remissão. O Dr. Sprague prescreveu a fórmula personalizada apresentada anteriormente. O ácido láctico e a ureia são usados para reduzir a escamação, em particular as lesões espessas nos seus cotovelos. Ele quer usar corticosteroide de moderada potência, triancinolona em uma base para pomada oleosa, pois foi reportado que ela é mais eficiente para casos desse tipo (8,9). O farmacêutico Wayne Thompson informou ao Dr. Sprague que preparar uma pomada lisa de ureia requer a adição de uma pequena quantidade de água, o que dá a formulação uma consistência ligeiramente cremosa; o médico concordou e prefere pomada ao creme de triancinolona.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADO, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335			
			R # 123321
NOME: <i>Millie Butler</i>		DATA: <i>00/00/00</i>	
ENDEREÇO: <i>Estrada Cottage Grove, 624</i>			
R	<i>Ureia</i>	<i>10%</i>	
	<i>Ácido láctico</i>	<i>5%</i>	
	<i>Pomada de Acetonido de</i>		
	<i>Triancinolona a 0,1%</i>	<i>qs ad</i>	<i>15 g</i>
<i>Posologia: aplicar um pouco na área afetada, duas vezes ao dia, por duas semanas.</i>			
<i>W. Thompson 00/00/00</i>			
Reutilização da prescrição: <i>1</i>		Dr. <i>Conway Sprague</i>	
		DEA N°: _____	

REGISTRO DA FÓRMULA PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Pomada Tópica de Ureia 10%, Ácido Láctico 5% e Triancinolona 0,065%

QUANTIDADE: 15 g (mais 1,5 g extra)

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Psoríase

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OT003

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Ureia	1,65 g	Pó branco cristalino	1 g/1,5 mL de água, 10 mL de álcool	10%	5 a 30%	Ceratolítico, suaviza a pele
Ácido Láctico USP	0,76 mL (0,912 g)	Líquido claro, viscoso	Misc. em água, álcool	5%	1 a 10%	Aumenta a hidratação da pele
Água Purificada	2,5 mL	Líquido claro	—	—	—	Solvente
Solução-estoque parabeno-propileno-glicol	0,33 mL (0,342 g)	Líquido claro	Misc. em água e álcool	0,18% MP 0,02% PP 2% PG	0,018% MP 0,02% PP 2% PG	Conservante
Mono-oleato de Sorbitano (Span 80)	330 mg	Líquido oleoso, viscoso, cor âmbar	Insol. em água e PG, misc. em óleo	2%	—	Agente emulsionante
Pomada de TCLN 0,1%	10,766 g	Semissólido transparente, branco	Imisc. em água, álcool	0,065%	0,025 a 0,5%	Corticosteroide tópico

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: Não estão disponíveis dados sobre a estabilidade dessa formulação. Por causa dos vários ingredientes, a sua avaliação é complexa. Do ponto de vista da compatibilidade física, preparar uma pomada lisa com ureia requer a adição de água, porém a base oleosa para pomada não absorve água. Como a base para pomada contém o fármaco triancinolona acetona, uma simples alteração da base não pode ser feita. (O Exemplo de Prescrição 30.4 é similar, mas a base para pomada naquela preparação não tinha um fármaco, assim, a base hidrofílica pode ser alterada para uma de absorção.) Portanto, um sistema emulsificante deve ser adicionado à formulação, para que uma solução aquosa possa ser incorporada à pomada de triancinolona acetona. O Span 80 na concentração de 2% m/m funciona bem para essa formulação. Em termos de estabilidade química, as preparações manipuladas de ureia foram avaliadas e descritas na literatura, mas com resultados confusos. Uma boa revisão sobre o assunto pode ser encontrada no *Chemical Stability of Pharmaceuticals* (10). O *Merck Index* relata que soluções de ureia a 10% em água apresentam pH 7,2. A adição de ácido láctico à solução de ureia reduzirá o pH, e foi relatado que ele exerce um efeito estabilizante sobre a ureia (12). O próprio ácido láctico é um composto químico estável em solução. A estabilidade do triancinolona acetona nessa complexa preparação também é difícil de ser avaliada. De acordo com a revisão da triancinolona no *Analytical Profiles of Drug Substances*, o fármaco é muito estável na forma sólida, em soluções aquosas ou alcoólicas e é similar à hidrocortisona e a outros corticosteroides, sofrendo reorganizações oxidativas complexas com decomposição em pH alcalino (13). Embora nessa preparação o triancinolona acetona não esteja no ambiente aquoso ou alcoólico, estará em contato com gotículas emulsificadas de solução de ureia-ácido láctico. Isso deve ter um efeito limitado, pois o pH das gotículas está em uma faixa ácida/neutra favorável e o contato será mínimo, assim, a triancinolona deve ser relativamente estável nessa preparação. Por causa da adição de água a essa pomada, um conservante deve ser acrescentado; a associação de metilparabeno 0,18% e propilparabeno 0,02% em propilenoglicol será usada.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: Deve ser usado um pote de pomada de 15 g, bem fechado e resistente à luz, e recomenda-se o armazenado à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: A USP recomenda um prazo de validade de 14 dias para formulações líquidas à base de água preparadas a partir de ingredientes sólidos, quando não existem informações sobre a sua estabilidade (6). (Como essa formulação é uma preparação semissólida, seria permitido usar um prazo de validade de 30 dias, conforme recomendado no Capítulo <795> da USP "outras formulações", mas o prazo de validade da pomada de triancinolona acetonido deve ser verificado e o prazo de validade dessa preparação não pode exceder 25% do tempo restante de validade do produto comercial.)

CÁLCULOS

Dose/concentração: Todas as concentrações estão adequadas para o uso.

Quantidade de ingredientes

Como essa pomada é bem complexa, existe uma boa chance de perda de material no processo de manipulação. Além disso, a quantidade prescrita é relativamente pequena de maneira que até uma pequena perda significaria uma redução significativa em porcentagem da quantidade dispensada. Portanto, prepare 10% a mais. Os seguintes cálculos para a pomada de 16,5 g refletem esse excesso.

Ureia (em g): $10\% \times 16,5 \text{ g} = 0,1 \times 16,5 \text{ g} = 1,65 \text{ g}$

Ácido Láctico (em g): $5\% \times 16,5 \text{ g} = 0,05 \times 16,5 \text{ g} = 0,825 \text{ g}$

A quantidade de ácido láctico está sujeita à interpretação. O ácido láctico é disponível como líquido USP que está a 90% m/m em relação ao ácido láctico e apresenta densidade de 1,20 g/mL. A quantidade de 0,825 g nessa preparação poderia ser interpretada como 0,825 g de Ácido Láctico USP (o líquido) ou 0,825 g de ácido láctico como composto puro. Em ambos os casos ele seria medido em volume, assim, os 0,825 g seriam convertidos para volume.

Por exemplo:

1. Para 0,825 g de Ácido Láctico USP, calcule o volume a ser medido conforme segue:

$$\left(\frac{\text{mL Ácido Láctico USP}}{1,20 \text{ g Ácido Láctico USP}} \right) \left(\frac{0,825 \text{ g Ácido Láctico USP}}{1} \right) = 0,69 \text{ mL Ácido Láctico USP}$$

2. Para 0,825 g do composto puro de ácido láctico, calcule o volume a ser medido como segue:

$$\left(\frac{\text{mL Ácido Láctico USP}}{1,20 \text{ g Ácido Láctico USP}} \right) \left(\frac{100 \text{ g Ácido Láctico USP}}{90 \text{ g ácido láctico}} \right) \left(\frac{0,825 \text{ g ácido láctico}}{1} \right) = 0,76 \text{ mL Ácido Láctico USP}$$

Nota: Outra interpretação também é possível. Como o Ácido Láctico USP é um líquido, o cálculo original poderia ser: $5\% \times 16,5 \text{ g} = 0,825 \text{ mL}$, no qual 0,825 mL de Ácido Láctico USP seriam medidos.

Felizmente, para essa situação, as quantidades são muito próximas e ele não é um fármaco potente que requer uma quantidade precisa. Dr. Sprague foi consultado e foi decidido que a segunda interpretação, de 0,825 g do composto puro de ácido láctico, seria usada, com um volume de 0,76 mL de Ácido Láctico USP. Esse volume pode ser medido em uma seringa de 1 mL. A massa desse volume de Ácido Láctico USP é a seguinte:

$$1,20 \text{ g/mL} \times 0,76 \text{ mL} = 0,912 \text{ g}$$

Conforme apresentado no Exemplo de Prescrição 30.4, a ureia é difícil de pulverizar, sendo ela é dissolvida primeiramente na água e, em seguida incorporada à solução. A solubilidade da ureia em água é 1 g/ 1,5 mL. A quantidade de água necessária para dissolvê-la pode ser calculada:

$$\left(\frac{1,5 \text{ mL de água}}{1 \text{ g de ureia}} \right) \left(\frac{1,65 \text{ g de ureia}}{1} \right) = 2,5 \text{ mL de água}$$

A adição de água significa que um conservante deve ser adicionado. Como demonstrado no Exemplo de Prescrição 30.4, *A Farmácia Prática* usa a solução-estoque (descrita no Capítulo 16, Conservantes antimicrobianos) contendo metilparabeno e propilparabeno em propilenoglicol:

Metilparabeno (MP)		9 g
Propilparabeno (PP)		1 g
Propilenoglicol (PG)	qsp	100 mL

Um volume de 2 mL dessa solução por 100 g de preparação fornece a concentração recomendada de 0,18% de MP e 0,02% de PP com cerca de 2% de PG. Para nossa pomada de 16,5 g, o volume necessário é calculado como sendo:

$$\frac{2 \text{ mL de solução-estoque}}{100 \text{ g de pomada}} = \frac{x \text{ mL de solução-estoque}}{16,5 \text{ g de pomada}}; x = 0,33 \text{ mL de solução-estoque}$$

Para verificar se volume fornece a concentração percentual correta de conservante, é feita uma verificação por meio de cálculo. Por exemplo, para MP:

$$\left(\frac{9 \text{ g de MP}}{100 \text{ mL de solução-estoque}} \right) \left(\frac{0,33 \text{ mL de solução-estoque}}{16,5 \text{ g de pomada}} \right) = 0,030 \text{ g de MP}$$

$$\frac{0,030 \text{ g de MP}}{16,5 \text{ g de pomada}} = \frac{x \text{ g de MP}}{100 \text{ g de pomada}}; x = 0,18 \text{ g de MP/100 g} = 0,18\%$$

A massa da solução-estoque deve ser calculada para determinar a massa da pomada de triancinolona acetona necessária para fazer 16,5 g de pomada. O propilenoglicol tem uma densidade específica de 1,036. Visto que o pequeno volume de pó de parabenos é insignificante, você pode usá-lo como a densidade específica da solução-estoque. Calcule a massa de 0,33 mL da solução-estoque:

$$\left(\frac{1,036 \text{ g de solução-estoque}}{1 \text{ mL de solução-estoque}} \right) \left(\frac{0,33 \text{ mL de solução-estoque}}{16,5 \text{ g de pomada}} \right) = 0,342 \text{ g de solução-estoque}$$

Conforme discutido anteriormente, um sistema emulsificante deve ser adicionado para permitir que as soluções aquosas sejam incorporadas à pomada de triancinolona acetona. Span 80 na concentração de 2% m/m será usado. A massa de Span 80 (em g) necessária é calculada:

$$2\% \times 16,5 \text{ g} = 0,02 \times 16,5 = 0,33 \text{ g}$$

Para determinar a quantidade de pomada de triancinolona acetona necessária, some as massas de todos os ingredientes (incluindo a da água e do agente emulsificante) e subtraia-os da massa final desejada da pomada.

Ureia	1,65 g
Água para dissolver a ureia	2,5 g
Ácido Láctico USP	0,912 g
Solução de PG-parabeno	0,342 g
Span 80	0,33 g
Massa total dos ingredientes:	5,734 g

Massa da pomada de triancinolona acetona a 0,1%: $16,5 \text{ g} - 5,734 \text{ g} = 10,766 \text{ g}$

Massa (em g) de triancinolona acetona (AT) na pomada final:

$$0,1\% \text{ AT} \times 10,766 \text{ g} = 0,001 \text{ AT} \times 10,766 \text{ g} = 0,0108 \text{ g AT}$$

% m/m final de triancinolona acetona na preparação final:

$$\frac{0,0108 \text{ g de AT}}{16,5 \text{ g de pomada}} = \frac{x \text{ g de AT}}{100 \text{ g de pomada}}; x = 0,065 \text{ g/100 g} = 0,065\%$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisite as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco limpo de laboratório e use luvas descartáveis.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS Todas as pesagens são feitas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 1,65 g de ureia e dissolva-a em 2,5 mL de Água Purificada em um béquer. Usando seringas de 1 mL, meça 0,76 mL de Ácido Láctico USP e 0,33 mL de solução-estoque de propilenoglicol-parabeno. Adicione-os à solução de ureia. Pese 330 mg de Span 80 e 10,766 g de pomada de triancinolona a 0,1%. Em uma pedra de pomada, acrescente primeiro o Span à pomada de triancinolona, então incorpore a solução de ureia-ácido láctico-parabeno, levigando bem em cada adição para garantir a mistura uniforme e a absorção da solução pela base. Tare um pote de pomada de 15 g, transfira a pomada para esse recipiente; observe e registre a massa da preparação. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação deve ser uma pomada lisa, esbranquiçada, ligeiramente translúcida, com consistência mole e brilho moderado.

CONTROLE DE QUALIDADE: Verifique a massa real. Ela deve estar dentro da faixa de $\pm 10\%$ da quantidade prescrita de 15 g e a perda de material em relação à massa teórica de 16,5 g deve ser razoável.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Wayne Thompson, Farmacêutico **VERIFICADO POR:** John Dopp, Farmacêutico

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Pomada Tópica de Ureia 10%, Ácido Lático 5% e Triancinolona acetonida 0,065%

QUANTIDADE: 15 g (mais 1,5 g extra)

DATA DA FABRICAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OT003

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123321

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Ureia	1,65 g	JET Labs ON3041	mês/ano	bjf	wt
Ácido Lático USP	0,76 mL (0,912 g)	JET Labs SN2672	mês/ano	bjf	wt
Água Purificada	2,5 mL	Sweet Springs AL0529	mês/ano	bjf	wt
Solução-estoque parabeno-propile-noglicol	0,33 mL (0,342 g)	Prac. Pharm. JT4872	mês/ano	bjf	wt
Mono-oleato de sorbitano (Span 80)	330 mg	JET Labs ON3042	mês/ano	bjf	wt
Pomada de TCLN 0,1%	10,766 g	BJF Generics JF4985	mês/ano	bjf	wt

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação deve ser uma pomada lisa, esbranquiçada, ligeiramente translúcida, com consistência mole e brilho moderado. A massa real verificada é de 14,9 g, ocorrendo uma perda esperada de material a partir da massa teórica de 16,5 g. Está dentro da faixa de $\pm 10\%$ da quantidade prescrita de 15 g.

RÓTULO

		
FARMÁCIA PRÁTICA		
RUA DOS PAPÉIS, 425		
TRITURADOR, CEP 53706		
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
Rx 123321	Farmacêutico: WT	Data: 00/00/00
Millie Butler		Dr. Conway Sprague
Aplicar um pouco na área afetada, duas vezes ao dia, durante duas semanas.		
Pomada Tópica de Ureia 10%, Ácido Lático 5%, Acetonido de Triancinolona 0,065%		
Produto manipulado	Quantidade: 15 g	
Reutilização da prescrição: 1	Descartar após: fornecer a data	

Rótulos auxiliares: apenas para uso externo. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Srta. Butler. Sou Wayne Thompson, seu farmacêutico. Você tem alergia a medicamentos? Está utilizando algum medicamento no momento? O que Dr. Sprague falou sobre essa prescrição? Eu sei que a Srta. já usou outros fármacos similares para sua psoríase. Essa pomada contém triancinolona, um esteroide mais potente em relação ao que você já usou antes, por isso as instruções orientam para aplicar porções pequenas. A fórmula foi preparada em nossa farmácia e também contém ácido lático e ureia, agentes que auxiliam a remover a escama e a placa, ajudando a suavizar e hidratar sua pele. Uma fina camada deve ser aplicada na área afetada duas vezes ao dia, durante duas semanas. O Dr. Sprague quer vê-la para reavaliar sua condição. Se esta piorar ou se você não observar nenhuma melhora, contate o Dr. Sprague. Você deve armazenar em temperatura ambiente, fora do alcance de crianças. A prescrição pode ser reutilizada uma vez. Descarte o medicamento não usado após duas semanas (data fornecida). Você tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 30.6

CASO: Jeff Diaz é um estudante de 21 anos, 65 kg, 1,78 m apresentando regiões vermelhas e gordurosas no rosto e no couro cabeludo, que descamam e coçam. Ele está muito consciente dessa condição, sente que ela está afetando sua autoconfiança e sua vida social e quer solucionar o problema. O paciente espera que Dra. Dacy possa tratá-lo com algum tipo de medicamento que seja imperceptível no rosto e no cabelo. A médica diagnosticou dermatite seborreica (DS) e prescreveu xampu de sulfeto de selênio 2,5% para ser usado diariamente até que a DS do couro cabeludo do rapaz esteja sob controle, seguido do uso regular do produto várias vezes na semana, para manter a remissão dos sintomas. Dra. Dacy pediu ao farmacêutico Juan Valdez para formular um gel de hidrocortisona a 2% que será imperceptível quando aplicado sobre as lesões do rosto e couro cabeludo de Jeff. Dr. Valdez sugeriu a formulação que está demonstrada na prescrição. Ela deve limpar as lesões em 1 a 2 semanas. Se a condição não estiver em remissão nesse período, Dra. Dacy quer rever o paciente para acompanhá-lo e possivelmente tratá-lo com tracrolimo tópico.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123712

NOME: Jeff Diaz

DATA: 00/00/00

ENDEREÇO: Travessa Rosário, 2396

R

Hidrocortisona 2%
Edetato dissódico 0,1%
Hidroxipropilcelulose 1,05 g
Propilenoglicol 2,5 g
Polissorbato 80 13 g
Álcool isopropílico 70% qsp 60 g

Juan Valdez 00/00/00

Posologia: aplicar nas áreas afetadas, duas vezes ao dia, conforme orientado.

Reutilização da prescrição: 1

Dr. Marcy Dacy

DEA N°:

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Gel Tópico de Hidrocortisona a 2%

QUANTIDADE: 60 g

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OT004

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Anti-inflamatório

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Hidrocortisona	1,2 g	Pó branco	Muito sol. em água, 1 g/40 mL de álcool	2%	0,5 a 2,5%	Anti-inflamatório, antipruriginoso
Hidroxipropilcelulose	1,05 g	Pó branco granulado	Sol. em água e álcool	—	—	Agente suspensor
Propilenoglicol	2,5 g (2,4 mL)	Líquido incolor, claro	Misc. em água e álcool	—	—	Solvente, conservante, umectante
Polissorbato 80	1,3 g	Líquido oleoso, viscoso, amarelo claro	Muito sol. em água e álcool	—	—	Agente molhante e dispersante
Edetato dissódico (como di-hidrato)	60 mg (66 mg)	Pó branco, cristalino	Sol. em água, pouco sol. em álcool	0,1% p/p	0,1% p/p	Agente quelante
Álcool isopropílico (IPA) 70%	61,2 mL	Líquido móvel, incolor, transparente	Miscível com água	56% p/p AIP	—	Antisséptico e veículo

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: Não há dados disponíveis sobre a estabilidade dessa formulação. Ela foi delineada segundo uma manipulação de gel de Piroxicam do *International Journal of Pharmaceutical Compounding* (14). A estabilidade da hidrocortisona em preparações como essa não é fácil de prever. A hidrocortisona sofre oxidação e outras reações de degradação complexas em soluções aquosas. É mais estável em pH 3,5 a 4,5 e sua estabilidade é dependente do pH, com declives no perfil de pH nas regiões ácidas e básicas (11). As soluções aquosas de hidroxipropilcelulose são neutras, com um pH na faixa de 5 a 8,5. Foi relatado que metais em pequenas concentrações catalisam as reações de degradação da hidrocortisona e agentes quelantes, como edetato dissódico, fornecem alguma proteção (11); portanto, 0,1% de edetato dissódico será adicionado à formulação. Não será necessário mais conservante por causa do elevado teor de álcool isopropílico presente na formulação.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: Deve ser acondicionada em um recipiente fechado, protegido da luz, e recomenda-se o armazenamento à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: A USP recomenda um prazo de validade de no máximo 14 dias para formulações líquidas à base de água preparadas a partir de ingredientes sólidos, quando não existem informações sobre a sua estabilidade (6).

CÁLCULOS

Dose/concentração:

Hidrocortisona: a concentração a 2% é adequada para uso.

Álcool isopropílico: qualquer preparação contendo álcool etílico ou isopropílico deve ter concentração percentual final especificada no rótulo da prescrição. Embora isso seja muito simples, quando uma forma farmacêutica semissólida estiver envolvida, estaremos lidando com modos conflitantes para expressar a concentração. Um modelo para expressar a concentração de álcool em preparações líquidas é dado pelo etanol no *General Notices* da USP. Isso é discutido com vários exemplos na Seção V do Capítulo 8. Basicamente, a expressão padrão para álcool em preparações líquidas é % (v/v) de álcool puro na preparação. Justaposto a esse padrão estão os padrões do *General Notices* de expressão de concentração em porcentagem, que são % (m/m) para misturas de sólidos e semissólidos, % (m/v) para sólidos em líquidos e % (v/v) para líquidos em líquidos. Infelizmente, não existem orientações para expressar concentrações percentuais de líquidos em semissólidos. Obviamente, queremos selecionar um formato que seja mais significativo.

De acordo com as monografias USP, o AIP puro apresenta densidade relativa de 0,78; AIP 70% é uma solução 70% v/v de AIP em água com uma densidade relativa de 0,88. Como pode ser visto na seção de quantidade de ingredientes (mais adiante), a preparação de 60 g contém 53,88 g ou 61,2 mL de AIP 70%. Usando esses valores, podemos calcular a concentração percentual final usando um dos seguintes modos:

1. % (m/m) de solução de AIP 70% na preparação:

$$\frac{53,9 \text{ g 70\% de AIP}}{60 \text{ g de pomada}} = \frac{x \text{ g 70\% de AIP}}{100 \text{ g}}; x = 89,8\% \approx 90 \%$$

2. % (v/m) de solução de AIP 70% na preparação:

$$\frac{61,2 \text{ mL 70\% de AIP}}{60 \text{ g de pomada}} = \frac{x \text{ mL 70\% de AIP}}{100 \text{ g}}; x = 102\%$$

Note que a porcentagem maior que 100% anormal é resultante do uso da expressão % (v/m) e do fato de que o AIP 70% tem densidade menor que 1,0.

3. % (m/m) de AIP puro na preparação:

$$\left(\frac{70 \text{ mL de AIP}}{100 \text{ mL 70\% de AIP}} \right) \left(\frac{61,2 \text{ mL 70\% de AIP}}{100 \text{ g}} \right) = 42,8 \text{ mL de AIP puro}$$

$$\left(\frac{0,78 \text{ g de AIP}}{\text{mL de AIP}} \right) \left(\frac{42,8 \text{ mL de AIP}}{100 \text{ g}} \right) = 33,4 \text{ g de AIP}$$

$$\frac{33,4 \text{ g AIP}}{60 \text{ g de pomada}} = \frac{x \text{ g AIP}}{100 \text{ g}}; x = 55,7\%$$

4. % (V/m) de AIP puro na preparação:

$$\left(\frac{70 \text{ mL de AIP}}{100 \text{ mL 70\% de AIP}} \right) \left(\frac{61,2 \text{ mL 70\% de AIP}}{100 \text{ g}} \right) = 42,8 \text{ mL de AIP puro}$$

$$\frac{42,8 \text{ mL de AIP}}{60 \text{ g de pomada}} = \frac{x \text{ mL de AIP}}{100 \text{ g}}; x = 71,3\%$$

É visível que os números variam de 56 a 102%. Os Métodos 1 e 4 (embora, por definição, não exista algo como % [v/m]) são provavelmente os mais usados pelos farmacêuticos. Para uma preparação semissólida, o Método 3 pode ser o mais correto, porém, também é o mais trabalhoso para calcular.

Quantidade dos ingredientes:

Não foi calculado um excesso para essa preparação, mas ela pode ser preparada se for desejado.

Hidrocortisona (em g): $2\% \times 60 \text{ g} = 0,02 \times 60 \text{ g} = 1,2 \text{ g}$

Edetato dissódico (em g): $0,1\% \times 60 \text{ g} = 0,001 \times 60 \text{ g} = 0,06 \text{ g}$

Edetato dissódico está disponível como di-hidrato. A quantidade equivalente pode ser calculada usando as massas moleculares da base (336,2) e da forma di-hidrato (372,24):

$$\frac{60 \text{ mg de Na}_2 \text{ edetato}}{336,2 \text{ mg Na}_2 \text{ edetato}} = \frac{x \text{ mg Na}_2 \text{ edetato di-hidrato}}{372,24 \text{ mg Na}_2 \text{ edetato di-hidrato}}; x = 66 \text{ mg Na}_2 \text{ edetato di-hidrato}$$

Propilenoglicol (PG): a quantidade fornecida na prescrição está em gramas, mas no geral ele é medido em volume. Este pode ser calculado usando a densidade específica do PG, que é 1,036.

$$\left(\frac{\text{mL de PG}}{1,036 \text{ g de PG}} \right) \left(\frac{2,5 \text{ g de PG}}{100 \text{ g}} \right) = 2,4 \text{ mL de propilenoglicol}$$

A hidroxipropilcelulose e o Polissorbato 80 são fornecidos em gramas e pesados.

Para determinar a quantia de AIP 70% necessária, some as massas de todos os ingredientes e subtraia da massa final desejada de gel:

Hidrocortisona	1,2 g
Edetato Na ₂ di-hidrato	0,066 g
Propilenoglicol	2,5 g
Hidroxipropilcelulose	1,05 g
Polissorbato 80 (Tween 80)	1,3 g
Massa total dos ingredientes:	6,116 g

Massa de AIP 70%: $60 \text{ g} - 6,116 \text{ g} = 53,88 \text{ g}$

O álcool isopropílico 70% tem densidade relativa de 0,88. O volume de AIP 70% a ser medido pode ser calculado:

$$\left(\frac{\text{mL 70\% de AIP}}{0,88 \text{ g 70\% de AIP}} \right) \left(\frac{53,88 \text{ g 70\% de AIP}}{100 \text{ g}} \right) = 61,2 \text{ mL 70\% de AIP}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisar as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco limpo de laboratório e use luvas descartáveis. Evite inalar os pós.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Gral de vidro. Todas as pesagens são feitas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 1,05 g de hidroxipropilcelulose e pulverize em porções sobre 61,2 mL de AIP 70%, deixando cada porção ficar totalmente molhada sem agitação. Uma vez que o pó esteja molhado, agite com cuidado. Deixe em repouso de um dia para outro (pelo menos 8 a 10 horas), agitando ocasionalmente. Pese 1,2 g de hidrocortisona e coloque em um gral de vidro, meça 2,4 mL de PG e pese 1,3 g de Polissorbato 80 e 66 mg de edetato dissódico di-hidratado. Adicione-os com trituração à hidrocortisona. Lentamente, com trituração, acrescente o gel de hidroxipropilcelulose ao gral. Triture bem para obter uma consistência uniforme. Tare um pote de pomada de 60 g e transfira o gel para esse recipiente. Observe e registre a massa da preparação. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é um gel transparente, incolor a levemente esbranquiçado, com uma consistência macia.

CONTROLE DE QUALIDADE: Verifique a massa real da preparação; ela deve estar dentro da faixa de $\pm 10\%$ da quantidade prescrita de 60 g, que, nesse caso, também é a massa teórica.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Juan Valdez, Farmacêutico **VERIFICADO POR:** Anna Legreid Dopp, Farmacêutica

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Gel Tópico de Hidrocortisona a 2%

QUANTIDADE: 60 g

DATA DA FABRICAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

**REGISTRO DA
FORMULAÇÃO:** OT004

**NÚMERO CONTROLE
DA PRESCRIÇÃO:** 123712

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Hidrocortisona	1,2 g	JET Labs SS2821	mês/ano	bjf	jv
Hidroxipropilcelulose	1,05 g	JET Labs ON3071	mês/ano	bjf	jv
Propilenoglicol	2,5 g (2,4 mL)	JET Labs SN2662	mês/ano	bjf	jv
Polissorbato 80	1,3 g	JET Labs ON3032	mês/ano	bjf	jv
Edetato Dissódico (como di-hidrato)	60 mg (66 mg)	JET Labs ON6874	mês/ano	bjf	jv
Álcool Isopropílico (AIP) 70%	61,3 mL	JET Labs SS2824	mês/ano	bjf	jv

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é um gel transparente, incolor a levemente esbranquiçado, com uma consistência mole. A massa real verificada é de 59,1 g, estando de acordo com a perda esperada de material em relação à massa teórica de 60 g e dentro da faixa de $\pm 10\%$ da quantidade prescrita.

RÓTULO

		
FARMÁCIA PRÁTICA		
RUA DOS PAPÉIS, 425		
TRITURADOR, CEP 53706		
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R 123712	Farmacêutico: JV	Data: 00/00/00
Jeff Diaz		Dr. Marcy Dacy
Aplicar nas áreas afetadas do rosto e couro cabeludo, duas vezes ao dia, conforme orientado.		
Gel Tópico de Hidrocortisona 2%; contém Álcool isopropílico 56% (m/V)		
Produto manipulado		Quantidade: 60 g
Reutilização da prescrição: 1		Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: Cuidado. Inflamável. Apenas para uso externo. Mantenha fora do alcance de crianças. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sr. Diaz, sou seu farmacêutico, Juan Valdez. Você está usando outros medicamentos? Tem alergia a algum medicamento? O que a Dra. Dacy falou sobre essa medicação? É um gel de hidrocortisona manipulado especialmente para você tratar a dermatite seborreica no seu rosto e couro cabelo. Aplique nas áreas afetadas duas vezes ao dia conforme orientado pela sua médica. Ele é um gel claro e não gorduroso, assim você pode usá-lo durante o dia sem que seja percebido. Visto que contém álcool isopropílico, pode causar ardência. Se sua condição não apresentar melhora ou piorar, procure a Dra. Dacy. Mantenha o recipiente bem fechado, em local seco e fresco. Não é um recipiente seguro, por isso deixe-o fora do alcance de crianças. Devido ao elevado teor de álcool, é um medicamento inflamável; assim não use próximo de chamas ou material incandescente. Descarte o medicamento não usado após duas semanas. A prescrição pode ser reutilizada, mas a Dra. Dacy disse que gostaria de vê-lo em duas semanas se a condição não desaparecer. Ela também prescreveu um xampu para você e eu já o tenho pronto. Você quer fazer alguma pergunta?



EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 30.7

CASO: Lacey Bindl é uma estudante de 18 anos, 52 kg e 1,60 m. Ela procurou o Dr. Tacky devido a uma queimadura de sol que sofreu ao fazer bronzamento artificial. Ela antecipou sua viagem escolar para Cancun, México, e queria estar bronzeada antes de partir. Lacey é loira, tem cabelo fino e contou que já teve problemas no passado por causa de queimaduras. A garota exagerou na cabine de bronzamento. E como consequência tem eritema sem bolha, reportando que a queimadura é dolorosa, especialmente no rosto, no pescoço, na área superior do colo e na parte anterior dos braços. Ela solicitou algo para aliviar a dor e ajudar na cicatrização o mais rápido o possível, porém não quer nada que pareça “oleoso”. O Dr. Tacky prescreveu um gel com uma associação de anestésico local e anti-histamínico para a dor e inflamação. Lacey deve aplicá-lo três vezes ao dia. À noite e sempre que possível, durante o dia, seu médico aconselhou a aplicar uma pomada A&D; embora possa parecer oleosa, ela ajudará a reidratar e cicatrizar a pele danificada. A garota foi orientada pelo Dr. Tacky a usar pequenas quantidades do gel prescrito, pois foram relatados alguns acidentes graves e até fatais quando pacientes usaram produtos como este em excesso. Ela não deve ir para o salão de bronzamento e precisa usar um bom filtro solar, pelo menos FPS 30, quando estiver em Cancun. O Dr. Tacky disse que o farmacêutico da *Farmácia Prática* pode orientá-la sobre um filtro solar eficiente.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123383

NOME: *Lacey Bindl*

DATA: *00/00/00*

ENDEREÇO: *Travessa River Valley, 256*

R *Lidocaína HCl* 600 mg
Difenidramina HCl 300 mg
Organogel Poloxâmero de Lecitina qsp 30 g

C. Kraemer 00/00/00

*Posologia: aplicar nas áreas afetadas, três vezes ao dia, se necessário,
para queimadura solares.*

Reutilização da prescrição: 4

Dr. *Louise Tacky*

DEA Nº: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Gel Tópico de Lidocaína HCl 2% e Difenidramina HCl 1%

QUANTIDADE: 30 g (mais 3 g extra)

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OT005

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Anestésico/anti-histamínico

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação de dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Lidocaína HCl	660 mg	Pó branco	Muito sol. em água e álcool	2%	1 a 5%	Anestésico local
Difenidramina HCl	330 mg	Pó branco cristalino	1 g/mL de água ou 2 mL de álcool	1%	1 a 2%	Anti-histamínico
Lecitina/ Palmitato de Isopropila	6,4 g	Líquido amarelo, grosso	Dispersível em água	—	—	Promotor de absorção, emoliente, emulsionante
Gel de Poloxâmero 20%	25,6 g	Líquido claro a temp. fria; gel viscoso a temperatura ambiente	Misc. em água e álcool	—	—	Veículo

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: Não há dados disponíveis sobre a estabilidade dessa formulação. Ela foi delineada conforme uma formulação de um gel similar do *International Journal of Pharmaceutical Compounding* (15), mas, enquanto ambas as formulações contêm lidocaína, a preparação prescrita contém cloridrato de difenidramina e não inclui cetoprofeno nem ciclobenzaprina. Além disso, esse artigo afirma que não foram realizados estudos de estabilidade. A difenidramina e lidocaína estão disponíveis em soluções aquosas e alcoólicas industrializadas, sendo relatado que são bem estáveis (16,17). Não é necessário usar conservantes, pois essa formulação usa marcas comerciais de solução de lecitina-palmitato de isopropila (SPIL) e gel de poloxâmero 20%, ambos conservados com ácido sórbico e parabenos. (Ver Seção IV. C no Capítulo 19, Agentes indutores de viscosidade, para uma descrição mais completa).

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: Deve ser acondicionado em um recipiente fechado, protegido da luz e armazenado à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: A USP recomenda um prazo de validade de no máximo 14 dias para formulações líquidas à base de água preparadas a partir de ingredientes sólidos, quando não existem informações sobre a estabilidade da formulação (6).

CÁLCULOS

Dose/concentração

Lidocaína HCl: % (m/m) é calculado conforme mostrado abaixo:

$$\frac{0,6 \text{ g de lidocaína HCl}}{30 \text{ g de gel}} = \frac{x \text{ g de lidocaína HCl}}{100 \text{ g de gel}}; x = 2 \text{ g}/100 \text{ g} = 2\%$$

Difenidramina HCl (DPH): % (m/m) é calculado conforme mostrado abaixo:

$$\frac{0,3 \text{ g de DPH}}{30 \text{ g de gel}} = \frac{x \text{ g de DPH}}{100 \text{ g de gel}}; x = 1 \text{ g}/100 \text{ g} = 1\%$$

As concentrações estão adequadas para o uso indicado.

Quantidade de ingredientes

Preparar um excesso de 3 g para compensar a perda na manipulação. Lidocaína HCl (em g) para 33 g de gel é calculada como sendo:

$$\frac{0,6 \text{ g de lidocaína}}{30 \text{ g de gel}} = \frac{x \text{ g de lidocaína}}{33 \text{ g de gel}}; x = 0,66 \text{ g de lidocaína}$$

Difenidramina HCl (em g) para 33 g de gel é calculada como sendo:

$$\frac{0,3 \text{ g de DPH}}{30 \text{ g de gel}} = \frac{x \text{ g de DPH}}{33 \text{ g de gel}}; x = 0,33 \text{ g DPH}$$

O organogel poloxamer-lecitina (PLO, do inglês, *poloxamer lecithin organogel*) pode ser preparado a partir dos ingredientes individuais ou o gel de poloxâmero 20% e a solução de lecitina-palmitato de isopropila (SPIL) podem ser comprados. Esses dois líquidos são misturados em uma proporção de quatro partes de gel para uma parte de SPIL. Nessa formulação são usados o gel e o SPIL comerciais.

Primeiro, a massa (em g) de PLO é calculada subtraindo-se a massa de todos os outros componentes da massa total de 33 g da preparação:

$$33 \text{ g} - (0,33 \text{ g de DPH} + 0,66 \text{ g de lidocaína HCl}) = 33 \text{ g} - 0,99 \text{ g} = 32,01 \text{ g} = 32 \text{ g}$$

Segundo, usando a proporção de quatro partes para uma parte, para um total de cinco, a massa (em g) de gel de poloxamer 20% e de SPIL é calculada:

$$\frac{1 \text{ parte de SPIL}}{5 \text{ partes de organogel}} = \frac{x \text{ g de SPIL}}{32 \text{ g de organogel}}; x = 6,4 \text{ g de SPIL}$$

$$\frac{4 \text{ partes de gel poloxâmero 20\%}}{5 \text{ partes de organogel}} = \frac{x \text{ g de gel poloxâmero 20\%}}{32 \text{ g de organogel}}; x = 25,6 \text{ g de gel poloxâmero 20\%}$$

“Se for preparado a partir dos ingredientes individuais, o gel de poloxamer 20% (m/v) é preparado a partir do Poloxamer 407 (Pluronic F 127), conforme descrito no Capítulo 19. Isso requer um armazenamento de um dia para outro no refrigerador para formar o gel claro. O SPIL é preparado ao adicionar 10 g de lecitina de soja a 10 g de palmitato de isopropila, deixando a mistura decantar de um dia para outro. Essas preparações não são difíceis de preparar, mas ambas devem ser preparadas com antecedência, pois precisam de um período de repouso”. Além disso, as soluções industrializadas já vêm tamponadas e com conservantes, mas se elas forem preparadas na farmácia, um sistema de conservante e, possivelmente, um tampão devem ser adicionados.

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisar as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco limpo de laboratório e use luvas descartáveis. Evite inalar os pós.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Gral de vidro. Todas as pesagens são feitas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 660 mg de lidocaína HCl e 330 mg de difenidramina HCl e coloque em um gral de vidro; triture os pós para misturar. Tare um pequeno béquer e pese 6,4 g de SPIL; em outro béquer tarado, coloque 25,6 g de gel de poloxamer 20%. Acrescente o SPIL ao gel de poloxamer e misture até obter um gel uniforme. Adicione uma pequena porção desse gel aos pós no gral para fazer uma pasta lisa. Usando trituração, continue acrescentando a mistura de PLO até que esta seja totalmente adicionada e um gel uniforme seja obtido. Tare um pote de pomada de 30 g, transfira o gel para o pote, observe e registre a massa do produto. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é um gel translúcido de cor creme. É um líquido viscoso quando refrigerado, mas apresenta consistência de gel a temperatura ambiente.

CONTROLE DE QUALIDADE: Verifique a massa real, ela deve estar dentro da faixa de $\pm 10\%$ da quantidade prescrita de 30 g, com uma razoável perda esperada de material em relação à massa teórica de 33 g.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Chelsea Kraemer, RPh **VERIFICADO POR:** Anna Legreid Dopp, Farmacêutica

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Gel Tópico de Lidocaína HCl 2% e Difenidramina HCl 1%

QUANTIDADE: 30 g (mais 3 g extra)

DATA DA FABRICAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OT005

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123383

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Lidocaína HCl	660 mg	JET Labs ON3081	mês/ano	bjf	ck
Difenidramina HCl	330 mg	JET Labs ON3082	mês/ano	bjf	ck
Lecitina/ Palmitato de Isopropila	6,4 g	JET Labs ON3083	mês/ano	bjf	ck
Gel de Poloxâmoro 20%	25,6 g	JET Labs ON3084	mês/ano	bjf	ck

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é um gel translúcido de cor creme. É um líquido viscoso quando refrigerado, mas apresenta consistência de gel à temperatura ambiente. A massa real verificada é de 30,9 g, estando de acordo com a perda esperada de material em relação à massa teórica de 33 g, e dentro da faixa de $\pm 10\%$ da quantidade prescrita de 30 g.

RÓTULO

		
FARMÁCIA PRÁTICA		
RUA DOS PAPÉIS, 425		
TRITURADOR, CEP 53706		
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R 123383	Farmacêutico: CK	Data: 00/00/00
Lacey Bindl		Dr. Louis Tacky
Aplicar nas áreas afetadas, três vezes ao dia, se necessário, para queimaduras solares.		
Gel Tópico de Lidocaína HCl 2%, Difenidramina HCl 1%		
Produto manipulado	Quantidade: 30 g	
Reutilização da prescrição: 4	Descartar após: fornecer a data	

Rótulos auxiliar: Apenas para uso externo. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Lacey. Sou Chelsey Kraemer, seu farmacêutico. Você tem alergia a medicamentos? Está usando algum no momento? O que o Dr. Tacky falou sobre o uso desse gel? É uma formulação personalizada que contém lidocaína, um anestésico local, e difenidramina, um anti-histamínico, que devem proporcionar a você alívio da ardência e auxiliar na cicatrização da queimadura do sol. Você deve aplicar um pouco do gel três vezes ao dia, se necessário, nas áreas afetadas. Caso não observe nenhum alívio, entre em contato com o Dr. Tacky. Esse medicamento é para uso externo apenas. Pode ser armazenado à temperatura ambiente, mas é mais fluido e sua aplicação é mais fácil se ele for mantido sob refrigeração. Esse produto tem a propriedade única de ser líquido quando está frio, mas ser consistente quando aplicado à pele, o que significa que ele permanece sobre a área onde foi aplicado. Mantenha longe do alcance de crianças. Você pode reutilizar a prescrição quatro vezes. Descarte o medicamento não usado após duas semanas. Seu médico também orientou que você deve usar uma pomada A&D à noite, ou sempre que necessário, para ajudar no processo de cicatrização e hidratação da pele. Eu posso ajudá-la se precisar. Também, caso queira alguma sugestão de um filtro solar antes de viajar para Cancun, avise-me e ajudarei na sua escolha. Você vai precisar de algo que forneça boa proteção para a luz UVA e UVB e um FPS de pelo menos 30. Você quer fazer alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 30.8

CASO: Bobby é um estudante de 13 anos, 44 kg e 1,50 m de altura. Recentemente, ele observou algumas verrugas na sua mão direita e sentiu-se desconfortável com isso. Entretanto, o garoto tem medo de removê-las com crioterapia. O Dr. Nock avisou o Bobby que tem um líquido especial para remoção de verrugas, que é indolor e eficaz. O Dr. Nock prescreveu a formulação demonstrada e informou que Bobby deve observar alguma melhora em uma semana ou duas; porém pode levar vários meses até a remoção total, por isso será preciso ter um pouco de paciência. O Dr. Nock o advertiu que as verrugas são contagiosas e podem se espalhar para outras áreas do corpo ou para outros; portanto, o garoto, deve evitar tocá-las desnecessariamente e sempre lavar suas mãos após o contato. O uso de toalhas descartáveis ou de secador de mãos na escola e de toalha separada em casa se faz necessário.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123745

NOME: *Bobby Armstrong*

DATA: *00/00/00*

ENDEREÇO: *Círculo Spartan, 689*

R *Ácido acético* 5%
Ácido láctico
Ácido salicílico aa 10%
Coloide flexível qsp 30 mL

Hank Hound 00/00/00

Posologia: aplicar nas verrugas da sua mão direita, à noite, até elas desaparecerem.

Reutilização da prescrição: *1*

Dr. *Ralph Nock*

DEA N°:

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Colódio Tópico de Ácido Acético 5%, Ácido Láctico 10% e Ácido Salicílico 10%

QUANTIDADE: 30 mL

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OT006

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Removedor de verrugas

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Ácido Acético (como Ácido acético glacial)	1,5 g (1,4 mL)	Líquido claro, viscoso, incolor	Misc. em água e álcool	5% (m/v)	2 a 100%	Cáustico, ceratolítico
Ácido Láctico (como Ácido Láctico USP)	3 g (2,8 mL)	Líquido incolor, claro, viscoso	Misc. em água e álcool	10% (m/v)	5 a 20%	Cáustico, ceratolítico
Ácido salicílico	3 g	Pó cristalino branco	1 g/460 mL de água ou 2 mL de álcool	10% (m/v)	5 a 20%	Cáustico, ceratolítico
Colódio Flexível	qs 30 mL	Líquido incolor, claro, viscoso	Misc. em álcool, imisc. em água	—	—	Veículo, protetor

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: Essa preparação é similar ao Colódio de Ácido Salicílico USP (7), e o seguinte procedimento foi padronizado de acordo com essa monografia. O ácido salicílico e outros ingredientes ácidos orgânicos são bem estáveis em formulações de solventes não aquosos. É importante observar que o ácido acético prescrito aqui significa a entidade química ácido acético, que está disponível na forma pura como Ácido Acético Glacial USP. O Ácido Acético NF contém 64% de água e seria incompatível com o Colódio Flexível. As preparações de colódio não devem ser manipuladas em recipientes abertos, pois o colódio flexível contém solventes muito voláteis, como éter, acetona e álcool. Além disso, ele é incompatível com água, dessa forma é melhor preparar as formulações diretamente no recipiente de dispensação. Esse colódio não deve ser colocado em provetas, béqueres, grais ou pias! Não é necessário acrescentar conservante nessa preparação, uma vez que os ingredientes da formulação propiciam um ambiente hostil para os microrganismos.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia USP para o Colódio de ácido salicílico recomenda o armazenamento em recipientes fechados, à temperatura ambiente controlada, longe do fogo (7). Essas condições são as recomendadas para essa preparação.

PRAZO DE VALIDADE: Como a formulação não contém água e é preparada a partir de ingredientes USP, uma prazo de validade de seis meses seria aceitável. Entretanto, por causa dos solventes voláteis do Colódio Flexível, será usado um prazo de um mês.

CÁLCULOS

Dose/concentração: Todas estão adequadas para o uso pretendido.

Quantidade dos ingredientes

Nota: A concentração percentual de ácido acético e ácido láctico pode ser interpretado de várias formas. (Isso é discutido na seção sobre Ácidos Concentrados (Seção VI) do Capítulo 8.) Se uma interpretação de % (v/v) for usada, as quantidades em gramas fornecidas aqui estariam em mililitros, ou seja, 1,5 mL de ácido acético e 3 mL de ácido láctico. A interpretação alternativa de % (m/v) do produto químico puro em solução é demonstrada aqui e usada nessa prescrição. Para esses ingredientes, a diferença na quantidade é desprezível, mas isso nem sempre ocorre; depende da % (m/m) do ácido concentrado e de sua densidade;

Ácido acético (em g): $5\% \times 30 \text{ mL} = 0,05 \times 30 \text{ mL} = 1,5 \text{ g}$ de ácido acético

Ácido salicílico e ácido láctico (em g): $10\% \times 30 \text{ mL} = 0,1 \times 30 \text{ mL} = 3 \text{ g}$ de cada

Volume de Ácido Acético Glacial:

O Ácido Acético Glacial USP é ácido acético 100% (m/m) com densidade de 1,05 g/mL.

$$\left(\frac{1 \text{ mL de Ácido Acético Glacial}}{1,05 \text{ g de Ácido Acético Glacial}} \right) \left(\frac{100 \text{ g de Ácido Acético Glacial}}{100 \text{ g de Ácido Acético}} \right) \left(\frac{1,5 \text{ g de Ácido Acético}}{1} \right) = 1,4 \text{ mL de Ácido Acético Glacial}$$

Volume de Ácido Láctico:

O Ácido Láctico USP é ácido láctico 90% (m/m) com densidade de 1,20 g/mL.

$$\left(\frac{1 \text{ mL de Ácido Láctico USP}}{1,20 \text{ g de Ácido Láctico USP}} \right) \left(\frac{100 \text{ g de Ácido Láctico USP}}{90 \text{ g de Ácido Láctico}} \right) \left(\frac{3 \text{ g Ácido Láctico}}{1} \right) = 2,8 \text{ mL de Ácido Láctico USP}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisar as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco de laboratório limpo, use luvas descartáveis e óculos de segurança. Evite respirar os vapores, trabalhe em uma área bem ventilada ou, de preferência, em uma capela de exaustão ou de isolamento, caso esteja disponível.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS Todas as pesagens são feitas em uma balança de torção Classe III.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Calibre um frasco aplicador de 30 mL até 30 mL com álcool. Pese 3 g de ácido salicílico. Usando uma seringa de 3 mL, meça 1,4 mL de ácido acético glacial; com outra, meça 2,8 mL de ácido láctico. Coloque todos os ingredientes no frasco de aplicação e adicione aproximadamente três quartos do volume necessário de Colódio Flexível, agitando bem para dissolver o ácido salicílico. Acrescente o restante do colódio até a marca de 30 mL do frasco aplicador. Feche o frasco com cuidado e agite bem para misturar a solução. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma solução clara, viscosa, incolor ou ligeiramente amarela com odor de éter.

CONTROLE DE QUALIDADE: O volume real da preparação é verificado e está de acordo com o volume teórico de 30 mL. (**Nota:** como é uma solução não aquosa, o pH não é medido, pois não possui utilidade.)

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Hank Hound, Farmacêutico **VERIFICADO POR:** Anna Legreid Dopp, Farmacêutica

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Colódio Tópico de Ácido Acético 5%, Ácido Lático 10% e Ácido Salicílico 10%.

QUANTIDADE: 30 mL

DATA DA FABRICAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OT006

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123745

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Ácido Acético (como Ácido Acético Glacial)	1,5 g (1,4 mL)	JET Labs SN2671	mês/ano	bjf	bb
Ácido Lático (como Ácido Lático USP)	3 g (2,8 mL)	JET Labs SV2672	mês/ano	bjf	bb
Ácido Salicílico	3 g	JET Labs SN2641	mês/ano	bjf	bb
Colódio flexível	qs 30 mL	JET Labs SN2673	mês/ano	bjf	bb

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução clara, viscosa, incolor ou ligeiramente amarela com odor de éter. O volume real da preparação foi verificado e está de acordo com o volume teórico de 30 mL.

RÓTULO

FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123745

Farmacêutico: HH

Data: 00/00/00

Bobby Armstrong

Dr. Ralph Nock

Aplicar nas verrugas da mão direita, à noite, na hora de dormir, até elas desaparecerem.

Ácido Acético 5% p/v, Ácido Lático 10 % p/v, Ácido Salicílico 10% p/v em Colódio Flexível

Produto manipulado

Quantidade: 30 mL

Reutilização da prescrição: 1

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: Cuidado. Inflamável. Apenas para uso externo.

Mantenha fora do alcance de crianças. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Bobby. Sou seu farmacêutico, Hank Hound. Você tem alergia a medicamentos? Está usando algum no momento? O que o Dr. Nock falou sobre este medicamento? É um líquido especialmente formulado, usado para remover verrugas. Ele contém alguns ingredientes ácidos que podem ser corrosivos e irritantes para a pele normal, assim, você deve ter muito cuidado ao manuseá-lo. De fato, antes de aplicar esse líquido, você deve colocar vaselina nas bordas das lesões protegendo a pele ao redor. Use a ponta do aplicador que está no frasco para instalar o líquido sobre as verrugas da sua mão direita. Dr. Nock disse para usá-lo até que elas sejam removidas. Isso geralmente leva uma semana, mas pode demorar mais tempo. Para melhorar a eficiência,

you should wash your hand with warm water during five minutes before the application and place a protection, like an adhesive bandage over the area during the night. Remove the medication by the morning. Take care not to place your hand near the eyes or other sensitive areas of the face or genital areas. Wash the hand immediately after applying this solution and be sure to close the container properly. Make the application of the medication in a ventilated area and take care not to inhale the vapors. Keep it away from flames or materials that can catch fire, because it is a very flammable mixture. I am sure that Dr. Nock advised you that the lesions are contagious, for this reason do not touch them, if you do, wash your hands, dry the warts with a towel that you use only for this purpose. The preparation is for external use only. It should be stored at room temperature and out of the reach of children. The prescription can be reused one more time. Discard the medication not used after one month, for this you need to place this bottle in a plastic bag with zip and discard it in the trash. Do not pour the liquid in the sink or toilet, because it will clog the pipes. Do you have any question?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 30.9

CASO: Abbie Hamm é uma professora aposentada de 63 anos, 65 kg e 1,62 m de altura. Ela está no processo de revisão do seu livro para uma nova edição e passa várias horas por dia em frente ao computador. Durante as últimas semanas, percebeu uma dor progressiva no seu cotovelo direito descendo pelo braço, sendo que os sintomas persistem (e são incômodos) quando ela tenta dormir à noite. Abbie acha que é resultado do uso do *mouse* no computador, tarefa que ela sempre achou difícil. Já tomou algumas providências para aliviar o problema ao colocar o *mouse* no lado esquerdo. O Dr. Clyde diagnosticou lesão por esforço repetitivo e a encaminhou para um fisioterapeuta para tratamento. Entretanto, a professora quer aliviar a dor, porém não pode tomar fármacos anti-inflamatórios não esteroidais por causa do refluxo gastrintestinal e da gastrite crônica de longa data. Seu médico recomendou tomar paracetamol 500 mg a cada 6 horas, para dor, e prescreveu um bastão revulsivo tópico para ela aplicar em seu cotovelo, na área que parece ser a origem da dor. A farmacêutica Jillian Woodruff da *Practical Pharmacy* forneceu ao Dr. Clyde a formulação do medicamento em bastão descrita aqui.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335		
		R # 123950
NOME:	Abbie Hamm	DATA: 00/00/00
ENDEREÇO:	202 E. Lansing St.	
R	Salicilato de Metila	3,5 g
	Mentol	1,5 g
	Estearato de Sódio	1,3 g
	Propilenoglicol	2,5 g
	Água Purificada	1,2 g
	Bastão de 5 g	
		J. Woodruff 00/00/00
Posologia: aplicar nas áreas dolorosas do cotovelo e do braço direitos, três vezes ao dia, se necessário, para dor.		
Reutilização da prescrição:	se necessário	Dr. Emil Clyde
		DEA N°:

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Bastão Tópico de Salicilato de Metila 35% e Mentol 15%

QUANTIDADE: 5 g (mais 5 g adicionais)

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Revulsivo

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OT007

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Tópica

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Salicilato de Metila	3,5 g (3 mL)	Líquido oleoso, amarelo claro, com odor de gaultéria	1 g/1.500 mL de água, misc. em álcool	35%	10 a 60%	Contraírritante, analgésico local
Propilenoglicol	2,5 g (2,4 mL)	Líquido claro, incolor	Misc. em água, álcool	—	—	Solvente, conservante, solvente
Mentol	1,5 g	Cristais incolores, na forma de agulhas, odor de mentol	Pouco sol. em água, muito sol. em álcool	15%	1,25 a 16%	Contraírritante, analgésico local
Água Purificada	1,2 g (1,2 mL)	Líquido claro, incolor	Misc. em álcool	—	—	Solvente
Estearato de Sódio	1,3 g	Pó branco	Facilmente sol. em água quente e álcool	—	—	Agente emulsionante suavizante

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: Os dados sobre estabilidade dessa formulação específica não estão disponíveis, mas o salicilato de metila e mentol devem ser muito estáveis nesse caso. Existem vários produtos comerciais de venda livre com formulações similares. Essa formulação foi adaptada de uma formulação similar dada no *site* da internet da Paddock Labs, em *Professional Publications, Secundum Artem*, vol. 5, nº 3, *Compounding Medication Sticks* (18). Não é necessário adicionar conservante devido à presença de propilenoglicol (25%), mentol e salicilato de metila, que possuem propriedades conservantes e antissépticas.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: Deve ser acondicionado em será um recipiente especial para bastão. O armazenamento deve ser feito à temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: A USP recomenda um prazo de validade de no máximo 30 dias para formulações líquidas aquosas preparadas a partir de ingredientes sólidos, quando não existem informações sobre a sua estabilidade (6).

CÁLCULOS

Dose/concentração

Os ingredientes ativos dessa formulação são salicilato de metila e mentol. Para essa preparação tópica, a concentração % (m/m) é calculada para esses ingredientes.

Salicilato de metila: % (m/m) calculado conforme mostrado abaixo:

$$\frac{3,5 \text{ g de sal. metila}}{10 \text{ g de preparação}} = \frac{x \text{ g de sal. metila}}{100 \text{ g de preparação}}; x = 35 \text{ g}/100 \text{ g} = 35\%$$

Mentol: % (m/m) é calculado conforme mostrado abaixo:

$$\frac{1,5 \text{ g de mentol}}{10 \text{ g de preparação}} = \frac{x \text{ g de mentol}}{100 \text{ g de preparação}}; x = 15 \text{ g}/100 \text{ g} = 15\%$$

Essas concentrações estão dentro das respectivas faixas normais de uso: quando usadas em analgésicos externos e revulsivos de venda livre, as faixas de concentração recomendadas pela FDA são 10 a 60% para o salicilato de metila e 1,25 a 16% para o mentol (19).

Quantidade de ingredientes

Os tubos aplicadores para bastões medicamentosos possuem capacidade de 4,5 mL e acondicionam aproximadamente 5 g de materiais, como o salicilato de metila, que possui densidade maior que 1,0. A formulação da prescrição é para 10 g, o que fornece uma quantidade adicional de 5 g para compensar as perdas na preparação. As massas de todos os ingredientes são dadas para uma formulação de 10 g. A água, o salicilato de metila e o propilenoglicol são líquidos, sendo mais adequado medi-los por volume. Os volumes podem ser calculados usando a densidade relativa de cada um desses ingredientes. Como a água tem densidade de 1,0, não é necessário fazer cálculos, pois 1,2 g de água correspondem a um volume de 1,2 mL.

O salicilato de metila tem densidade relativa de 1,18; o volume de 3,5 g é calculado conforme mostrado a seguir:

$$\left(\frac{\text{mL de sal. de metila}}{1,18 \text{ g de sal. de metila}} \right) \left(\frac{3,5 \text{ g de sal. de metila}}{1} \right) = 3,0 \text{ mL de salicilato de metila}$$

O propilenoglicol tem densidade relativa de 1,036; o volume de 2,5 g é calculado conforme mostrado a seguir:

$$\left(\frac{\text{mL de PG}}{1,036 \text{ g de PG}} \right) \left(\frac{2,5 \text{ g de PG}}{1} \right) = 2,4 \text{ mL de propilenoglicol}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco limpo de laboratório e use luvas descartáveis.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Todas as pesagens são feitas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 1,5 g de mentol e 1,3 de estearato de sódio. Coloque o estearato de sódio em um béquer pequeno. Meça 1,2 mL de água purificada e 2,4 mL de propilenoglicol usando seringas de 3 mL e adicione ao béquer com estearato de sódio. Aqueça essa mistura em um forno microondas por 10 segundos. Coloque o mentol em outro béquer pequeno. Meça 3 mL de salicilato de metila em uma seringa de 3 mL e adicione ao béquer com mentol; agite para misturar até que o mentol esteja completamente dissolvido. Adicione essa solução à base fundida no outro béquer e agite. Deixe esfriar até que comece a ficar mais viscoso. Tare o tubo para bastão, verta a medicação fundida no tubo, observe e registre a massa do medicamento. Deixe solidificar, rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é um bastão sólido, liso, incolor a ligeiramente esbranquiçado, transparente.

CONTROLE DE QUALIDADE: Verifique a massa real do bastão ao pesar o tubo antes e após adicionar a preparação; a massa da preparação deve estar dentro da faixa de $\pm 10\%$ da quantidade prescrita de 5 g. A quantidade de preparação no tubo mais a perda observada no béquer devem estar próximas da massa teórica de 10 g.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Jillian Woodruff, Farmacêutica

VERIFICADO POR: Anna Legreid Dopp, Farmacêutica

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Bastão Tópico de Salicilato de Metila 35% e Mentol 15%

QUANTIDADE: 5 g (mais 5 g extra)

DATA DA FABRICAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OT007


NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123950

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Salicilato de Metila	3,5 g (3 mL)	JET Labs ON3091	mês/ano	bjf	jw
Propilenoglicol	2,5 g (2,4 mL)	JET Labs SN2662	mês/ano	bjf	jw
Mentol	1,5 g	JET Labs ON3092	mês/ano	bjf	jw
Água Purificada	1,2 g (1,2 mL)	Sweet Springs AL0529	mês/ano	bjf	jw
Estearato de Sódio	1,3 g	JET Labs ON3093	mês/ano	bjf	jw

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é um bastão sólido, liso, incolor a ligeiramente esbranquiçado, transparente. A massa real do bastão foi verificada. A massa encontrada foi 5,4 g, sendo uma quantidade esperada para um tubo de 4,5 mL e estando dentro da faixa de $\pm 10\%$ da quantidade prescrita de 5 g. O material em excesso observado no bquer foi considerado aceitável para a massa teórica de 10 g.

RÓTULO

 FARMÁCIA PRÁTICA RUA DOS PAPÉIS, 425 TRITURADOR, CEP 53706 (608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210	
R 123950 Abbie Hamm	Farmacêutico: JW Data: 00/00/00 Dr. Emil Clyde
Aplicar nas áreas doloridas do cotovelo e do braço direito, três vezes ao dia, se necessário, para dor.	
Bastão Tópico de Salicilato de Metila 35% e Mentol 15%	
Produto manipulado	Quantidade: 5 g
Reutilização da prescrição: se for necessário por um ano	Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: Apenas para uso externo. Mantenha fora do alcance de crianças. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, professora Hamm, sou sua farmacêutica, Jilian Woodruff. A Sra tem alergia a medicamentos? Você está utilizando algum medicamento prescrito ou de venda livre nesse momento? O que o Dr. Clyde falou sobre o uso desse bastão? Ele é uma preparação personalizada contendo salicilato de metila e mentol que deve proporcionar alívio da dor do tendão e do músculo no seu braço. Você deve aplicá-lo três vezes ao dia, se necessário, nas áreas doloridas do seu cotovelo e braço direitos. Para usá-lo, remova a tampa e gire o fundo do tubo no sentido anti-horário e então esfregue o bastão sobre a área. Você provavelmente sentirá uma sensação de calor ou frio, o

que é normal. Duas precauções importantes com esse medicamento: (1) não use um bloco de aquecimento ou algo similar na área após ter aplicado a medicação e (2) ao usar uma bandagem elástica, envoltório ou qualquer outro curativo oclusivo, não enfaixe a área usando muita pressão. Se surgir erupção ou urticária após ter iniciado a medicação ou se a dor não melhorar, ou piorar, procure o Dr. Clyde. Esse medicamento é para uso externo apenas. Você deve armazená-lo em local fresco e seco. É importante mantê-lo longe do alcance de crianças; ele contém salicilato de metila, que tem o odor de gaulteria e algumas crianças podem confundir-lo com doce. A prescrição pode ser reutilizada por um ano, se necessário, mas sugiro que você avise antes quando precisar de um novo tubo, pois é uma preparação personalizada e leva algum tempo para prepará-la. Você deve descartar o medicamento não usado após um mês. Você quer fazer alguma pergunta?

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter <1151>. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 617–621.
2. CDER Data Standards Manual. Rockville, MD: Food and Drug Administration, 2006: Data Element Name: Dosage Form, <http://www.fda.gov/cder/dsm/DRG/drg00201.htm>.
3. Gelone S, Gennaro AR. Topical drugs. In: University of the Sciences in Philadelphia, ed. Remington: the science and practice of pharmacy, 21st ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 1285–1286.
4. Unvala HM. Cetyl alcohol. In: Kibbe AH, ed. Handbook of pharmaceutical excipients, 3rd ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 2000; 117.
5. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Official NF monographs. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007.
6. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter <795>. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 316–317.
7. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Official USP monographs. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007.
8. Ellsworth A. Psoriasis. In: Koda-Kimble MA, Young LY, eds. Applied therapeutics, 7th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 38.2–38.3.
9. Boettger RF, Fukushima LH. Common skin disorders. In: Helms RA, Quan DJ, Herfindal DR, eds. Textbook of therapeutics, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 237–241.
10. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 780–786.
11. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 483–490.
12. Jejurkar P, Nash RA. The pH value of urea solutions in purified water. IJPC 1998; 2: 76.
13. Florey K, ed. Analytical profiles of drug substances, vol. 1. New York: Academic Press, 1972; 383.
14. Allen LV, Jr., ed. Piroxicam 0.5% in an alcoholic gel. IJPC 1997; 1: 181.
15. Allen LV, Jr., ed. Ketoprofen 10%, cyclobenzaprine 1% and lidocaine 5% in poloxamer lecithin organogel. IJPC 1998; 2: 154.
16. Trissel LA. Trissel's stability of compounded formulations, 3rd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 148–149.
17. Trissel LA. Trissel's stability of compounded formulations, 3rd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 253–255.
18. Allen LV, Jr. Compounding medication sticks. Secundum Artem 5(3), www.paddcocklabs.com. Accessed December 2007.
19. Federal Register. 1979; 44: 69874. LWBK127-C30[473–516].qxd 10/20/2008 05:49 PM Page 516 Aptara Inc.

Supositórios

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições e nomenclaturas dos supositórios

Usos dos supositórios

Selecionando a base para supositórios

Escolhendo um método de preparação

Cálculos e procedimentos para a manipulação de supositórios

Compatibilidade, estabilidade e prazo de validade

Aconselhamento ao paciente

Exemplos de prescrição

I.

DEFINIÇÕES E NOMENCLATURAS DOS SUPOSITÓRIOS

- A. Supositórios:** “supositórios são corpos sólidos de vários pesos e formas, adaptados para introdução no orifício retal, vaginal ou uretral do corpo humano. Em geral, fundem-se, amolecem ou dissolvem-se à temperatura corporal. Um supositório pode agir como protetor ou paliativo dos tecidos no local administrado ou como carregador de agentes terapêuticos para exercer ação sistêmica ou localizada” (1).
- B. Outras nomenclaturas para supositórios**
1. Como foi discutido no início do Capítulo 27, em 2002, a USP formou um grupo para trabalhar na simplificação e no esclarecimento da nomenclatura das formas farmacêuticas. Conforme o sistema proposto, o termo supositório é unicamente usado para a administração retal; formas farmacêuticas similares para uso vaginal ou uretral são chamadas de *inserts*. (2) As definições no CDER Data Standards Manual do FDA de 2006 fazem a mesma distinção e são similares às definições da USP apresentadas aqui:
 - a. Supositório:** “uma forma farmacêutica sólida na qual um ou mais componentes ativos encontram-se dispersos em uma base adequada, moldada em um formato aceitável para inserção no reto, para fornecer ação local ou sistêmica” (2).
 - b. Insert:** “uma forma farmacêutica sólida que é inserida em uma cavidade corporal, como uretra ou vagina. Ver também supositório, termo usado para descrever formas farmacêuticas inseridas na área retal” (2).
 2. O esquema de nomenclatura proposto usa o seguinte formato para nomear as preparações: (fármaco)(via de administração)(estado físico)(perfil de liberação); dessa forma, os supositórios do Exemplo de Prescrição 31.1 seriam chamados de: supositórios retais de indometacina 25 mg. Um perfil de liberação imediata fica subentendido, a menos que outro perfil seja citado.

- C. Neste capítulo, o termo supositório será usado de acordo com a nomenclatura tradicional e incluirá supositórios de uso retal, vaginal e uretral.

II. USOS DOS SUPOSITÓRIOS

- A. Supositórios são usados quando um efeito local no reto, na vagina ou na uretra é necessário.
- B. Os supositórios retais e vaginais também podem ser usados como veículos para fármacos de uso sistêmico.
1. Supositórios retais oferecem uma alternativa de liberação sistêmica de fármacos em pacientes impossibilitados de usar medicamentos pela via oral. Os exemplos incluem pacientes inconscientes, que apresentam quadro de vômitos ou epilepsia e os que apresentam obstruções no trato gastrointestinal superior.
 2. Alguns fármacos que não são eficazes quando administrados por via oral podem ser administrados com sucesso pela via retal ou vaginal. Exemplos incluem fármacos extensamente metabolizados pelo efeito de primeira passagem e aqueles que são destruídos no estômago ou no intestino. Um exemplo de fármaco administrado pela via retal ou vaginal para exercer efeito sistêmico é a progesterona.
- C. A manipulação de supositórios é realizada em último caso, visto que essas formas farmacêuticas são geralmente mais difíceis de preparar e a absorção dos agentes terapêuticos a partir delas é errática.
- D. Da mesma maneira que as outras formas farmacêuticas, os supositórios só devem ser manipulados quando não houver produtos industrializados disponíveis. Esse princípio é especialmente verdadeiro para aqueles contendo fármacos de ação sistêmica, devido à imprevisibilidade de sua absorção.

III. SELECIONANDO A BASE PARA SUPOSITÓRIOS

- A. Para liberar o fármaco de modo que ele tenha ação sistêmica ou para torná-lo disponível para exercer efeito local, a base para supositório deve fundir-se, amolecer ou dissolver-se nos orifícios corporais. Das duas bases de supositórios mais comuns, a base de polietilenoglicol (PEG) se dissolve, enquanto as bases lipofílicas, como a manteiga de cacau e seus substitutos sintéticos, fundem-se à temperatura corporal. Uma descrição detalhada das bases para supositórios e de suas propriedades é apresentada no Capítulo 24, Bases para supositórios. Consulte esse capítulo quando for selecionar uma base para supositório para manipulação.
- B. A seleção da base para supositório depende do efeito desejado (sistêmico ou localizado) e da via de administração (retal, vaginal ou uretral). Outros fatores que devem ser considerados incluem o conforto do paciente e a compatibilidade e a estabilidade dos ingredientes na base.
1. Conforto do paciente
 - a. Em geral, as bases lipofílicas propiciam maior conforto aos pacientes do que as bases de polietilenoglicol (PEG).
 - b. As bases lipofílicas são suaves e não irritam os tecidos sensíveis do reto, da vagina e da uretra, enquanto as bases de PEG podem produzir uma sensação de picada ou ardência. As bases de PEG também podem causar o reflexo de defecação, quando utilizadas pela via retal. Esses efeitos podem ser reduzidos ao acrescentar 10% de água na base de PEG e umedecer o supositório com água antes da inserção (3).
 2. Compatibilidade e estabilidade
 - a. Na maioria dos casos, as bases lipofílicas são menos reativas que as bases de PEG, assim, apresentam menos problemas de estabilidade e de compatibilidade com a incorporação de agentes terapêuticos.
 - b. Um problema de compatibilidade das bases lipofílicas é a redução do seu ponto de fusão com a adição de fármacos ou outros componentes que formam misturas eutéticas com pontos de fusão menores. A incorporação de hidrato de cloral no supositório de manteiga de cacau é um exemplo clássico desse efeito. Uma pequena quantidade de cera branca ou de ésteres cetílicos pode ser adicionada para resolver o problema; porém, a adição de cera em excesso pode produzir um supositório que não se funde à temperatura corporal.
 - c. Como as bases de PEG são projetadas para se dissolverem no local da ação, elas podem ser preparadas de modo a não se fundirem durante o armazenamento, mesmo a temperaturas elevadas. Entretanto, as bases lipofílicas se fundem à temperatura corporal, por isso, são muito mais sensíveis a temperaturas elevadas, devendo ser armazenadas à temperatura ambiente controlada ou no refrigerador.
 3. Via de administração

- a. O uso de bases lipofílicas é preferível na formulação de supositórios retais, pois os tecidos do reto são sensíveis aos efeitos irritantes das bases de PEG. Conforme mencionado anteriormente, os supositórios de PEG também podem provocar um reflexo de defecação.
 - b. As bases de polietilenoglicol são mais utilizadas do que as bases lipofílicas na formulação de supositórios vaginais e uretrais, pois a vagina e a uretra não possuem o músculo esfíncter para evitar o escapamento do supositório do orifício corporal, o que torna indesejável o uso de materiais graxos, como aqueles das bases lipofílicas.
 - c. Bases macias e elásticas, como a gelatina glicerínada, são adequadas para administração vaginal, mas não são consistentes o suficiente para uso retal ou uretral.
4. Efeitos sistêmicos
- a. Em geral, a absorção sistêmica dos fármacos contidos nos supositórios é errática. Isso ocorre devido ao ambiente desfavorável para absorção no reto e na vagina (a via uretral é utilizada apenas para ação local) e à natureza físico-química do material da base do supositório junto com as propriedades do(s) ingrediente(s) ativo(s).
 - (1) A quantidade de fluido aquoso no reto e na vagina é variável, mas pequena. Isso afeta a liberação do fármaco a partir da base. Embora esse fator afete a ação local e a absorção sistêmica, seu impacto é maior sobre a absorção sistêmica.
 - (a) Visto que as bases de PEG precisam ser dissolvidas para liberar o fármaco a partir da forma farmacêutica, o efeito sistêmico depende da quantidade de fluido presente no reto ou na vagina. Isso é, em parte, a razão pela qual se recomenda que o paciente umedeça o supositório à base de PEG antes da inserção; a camada de água sobre o supositório ajuda a acelerar sua dissolução após inserção. Mesmo com excesso de água, as bases de PEG dissolvem-se lentamente, levando até uma hora (2).
 - (b) Embora as bases lipofílicas se fundam em vez de se dissolverem, o fármaco incorporado deve sair da base para o meio aquoso no local de ação antes de a absorção ocorrer. Isso também exige uma quantidade suficiente de fluido no local de administração.
 - (2) Como foi discutido no Capítulo 24, as bases lipofílicas exibem inadequadas características de liberação de fármacos hidrofóbicos. Como muitas moléculas orgânicas são insolúveis em água e hidrofóbicas, exceto quando presentes na forma ionizada ou em um complexo hidrossolúvel, isso deve ser levado em consideração para a seleção da forma do fármaco e da base do supositório.
 - (a) A liberação de um fármaco a partir de uma base graxa (lipofílica) para o meio aquoso no reto ou na vagina depende do coeficiente de partição água/base do fármaco.
 - (b) Do ponto de vista da biodisponibilidade, quando possível, formas ionizadas (saís) hidrossolúveis de fármacos (que possuem coeficientes de partição água/base elevados) devem ser usadas com bases graxas. Por exemplo, é preferível usar fosfato de codeína, em vez da codeína base, para absorção sistêmica, quando uma base lipofílica for empregada. Alguns fármacos, como paracetamol e diazepam, não possuem formas solúveis em água e apresentam uma liberação lenta e errática a partir da maioria das bases graxas.
 - (c) Algumas bases de ácidos graxos disponíveis comercialmente, como Fattibase, contêm surfactantes e agentes emulsificantes que superam, em parte, o problema da baixa biodisponibilidade de fármacos hidrofóbicos. A forma ácida da indometacina, ilustrada no Exemplo de Prescrição 31.1, foi estudada em várias bases para supositórios e exibiu uma baixa velocidade de liberação a partir das bases graxas, exceto quando surfactantes foram adicionados à formulação (4).
 - (3) Quando uma mistura adequada de polímeros é usada, os supositórios de PEG se dissolvem nos fluidos das cavidades corporais, liberando ingrediente(s) ativo(s), tanto fármacos hidrofílicos como hidrofóbicos. Se há secreção aquosa suficiente no orifício corporal, os supositórios fornecem perfis de liberação de fármacos hidrofóbicos mais confiáveis a partir da forma farmacêutica do que das bases lipofílicas.
 - b. Supositórios preparados com bases que contêm um agente dispersante, como o dióxido de silício, sílica gel ou bentonita, e/ou um surfactante ou agente emulsificante, podem romper mais facilmente, permitindo melhor espalhamento sobre o tecido-alvo ou superfície de absorção.
 - c. Por causa da imprevisibilidade da liberação do fármaco a partir das bases para supositórios, é importante verificar a efetividade desse sistema por meio do monitoramento frequente dos resultados terapêuticos. Os fármacos de janela terapêutica estreita devem ser administrados em supositórios manipulados com o máximo de cuidado.
5. Ação local
- a. A escolha de uma base não é tão crítica quando se deseja uma ação local, uma vez que quase todas as bases permitem o contato do(s) ingrediente(s) ativo(s) com o tecido afetado.

- b. Supositórios elaborados com bases que contêm um agente dispersante e/ou um surfactante podem se romper mais facilmente, o que permite o espalhamento correto dos ingredientes ativos sobre a área requerida.
- c. Quando um efeito emoliente local for desejado, é preferível usar uma base lipofílica.

IV. ESCOLHENDO UM MÉTODO DE PREPARAÇÃO

- A. Os supositórios são quase sempre preparados por fusão. O procedimento por rolamento manual, embora seja pouco usado, é discutido e ilustrado neste capítulo, uma vez que ele oferece um método extemporâneo, que pode ser usado em qualquer farmácia quando é necessário um supositório personalizado e os moldes e equipamentos para a preparação pelo método de fusão não estão disponíveis. Antigamente, os supositórios também eram preparados por compressão, mas essa técnica não é mais usada na manipulação extemporânea.
- B. Dependendo do método selecionado, podem ser necessários cálculos, técnicas de manipulação e equipamentos especiais para obter doses exatas nos supositórios.

C. Supositórios preparados por rolamento manual

- 1. Vantagens
 - a. Os supositórios obtidos por rolamento manual não exigem cálculos específicos.
 - b. Não são necessários equipamentos especiais para esse método. O uso de um pilulador é útil, mas uma espátula com lâmina larga ou outra peça rígida, plana e de material não reativo pode ser usada para essa finalidade.
 - c. A manteiga de cacau é a base usada para os supositórios preparados por rolamento manual. É encontrada com relativa facilidade em barras ou bastões flexíveis em qualquer fornecedor de matéria-prima. Também está disponível na forma ralada junto aos fornecedores de ingredientes e equipamentos para manipulação.
- 2. Desvantagens
 - a. A preparação e a obtenção de supositórios a partir do rolamento manual requer experiência e boa técnica.
 - b. Mesmo quando bem preparados, os supositórios obtidos por esse método não têm boa aparência em comparação aos obtidos por fusão.

D. Fusão

- 1. Vantagens
 - a. Esse método não exige uma técnica manual de manipulação muito elaborada.
 - b. Os supositórios preparados por fusão têm boa aparência.
- 2. Desvantagens
 - a. São necessários moldes especiais para preparar os supositórios por fusão.
 - b. Deve-se ter cuidado na incorporação de fármacos sensíveis ao calor.
 - c. Como os ingredientes são dosados e medidos por massa, mas manipulados por volume, cálculos de densidade, calibração do molde ou procedimentos de dupla fusão são necessários para a obtenção de doses exatas.
 - (1) Visto que os supositórios são semissólidos à temperatura ambiente, a maioria dos componentes das bases e ingredientes ativos é sólida e, portanto, são pesados.
 - (2) Os ingredientes são misturados, fundidos e vertidos nos moldes de supositório. Isso significa que a dose unitária é medida por volume – o volume da cavidade do molde. Portanto, a quantidade final do fármaco no supositório depende de dois fatores: da concentração (m/m) do ingrediente ativo na base e do peso da mistura colocada em cada uma das cavidades do molde. A quantidade em gramas de mistura vertida no molde depende do volume da cavidade e da densidade da mistura fundida.
 - (3) Considere o seguinte exemplo: o volume usual da cavidade de um molde de supositório é de 2 mL. Dependendo da densidade da mistura fundida, o peso de um supositório de 2 mL pode variar muito. Para calcular o peso por unidade, multiplique a densidade (d) ou densidade específica (d.e.) da mistura pelo volume da cavidade do molde.
Por exemplo:

$$\text{Água, } d = 1 \text{ g/mL: } 1 \text{ g/mL} \times 2 \text{ mL} = 2 \text{ g}$$

$$\text{Manteiga de cacau, } d = 0,86 \text{ g/mL: } 0,86 \text{ g/mL} \times 2 \text{ mL} = 1,72 \text{ g}$$

$$\text{PEG 400, } d = 1,125 \text{ g/mL: } 1,125 \text{ g/mL} \times 2 \text{ mL} = 2,25 \text{ g}$$

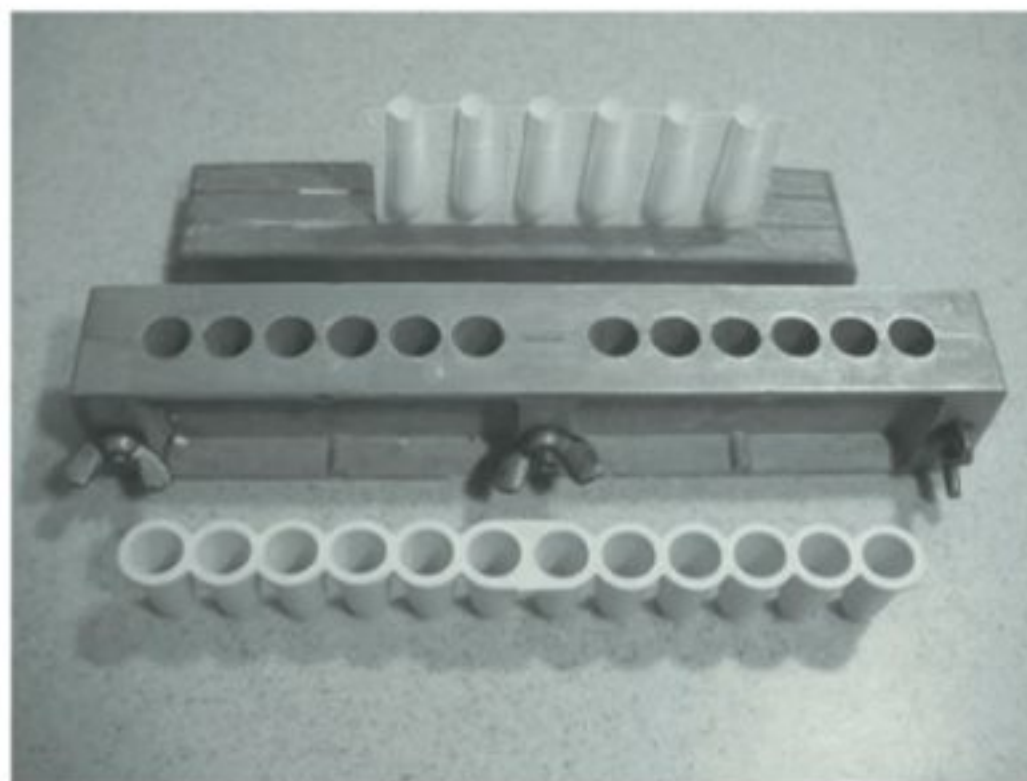
- (4) É claro que a densidade do material tem um efeito relevante no peso final do supositório. Para determinar a quantidade de base e do(s) ingrediente(s) ativo(s), quando os

supositórios são preparados por fusão, é necessário calibrar as cavidades do molde para a base desejada ou usar o processo de dupla fusão. Também existem outros fatores que devem ser considerados. Exemplos (31.1 a 31.4) são fornecidos e discutidos na Seção V.B deste capítulo, nos métodos de preparação por fusão.

V.**CÁLCULOS E PROCEDIMENTOS PARA A MANIPULAÇÃO DE SUPOSITÓRIOS****A. Supositórios obtidos por rolamento manual**

Esse método é limitado a supositórios preparados com manteiga de cacau como base, porque é o único material que pode ser moldado sem o uso de aquecimento. A preparação de supositórios por rolamento manual é descrita aqui e ilustrada no Exemplo de Prescrição 31.2.

1. Verifique as doses dos ingredientes ativos.
2. Verifique a compatibilidade e a estabilidade dos ingredientes ativos e da formulação.
3. Decida qual será o peso final desejado por supositório. O peso usual por unidade para os vários tipos de supositórios é:
 - a. Adulto retal: 2 g
 - b. Vaginal: 2 a 5 g
 - c. Pediátrico retal: 1 g
 - d. Uretral masculino: 4 g
 - e. Uretral feminino: 2 g
4. Calcule a quantidade de cada ingrediente necessária para a manipulação. Use material em excesso suficiente para a obtenção de dois supositórios adicionais, para compensar as perdas durante a preparação.
 - a. Multiplique a dose do fármaco pelo número de unidades para determinar a quantidade de cada ingrediente ativo.
 - b. Multiplique o peso final por unidade pelo número de unidades.
 - c. Subtraia a massa do ingrediente ativo da massa total dos supositórios para determinar a quantidade de base (manteiga de cacau) necessária.
5. Se a manteiga de cacau estiver na forma de barra ou em grandes pedaços, é preciso raspar ou reduzir seu tamanho em pedaços bem pequenos.
6. Pese a quantidade calculada do(s) ingrediente(s) ativo(s) e da manteiga de cacau.
7. Coloque o(s) ingrediente(s) ativo(s) em um gral de **vidro** e triture até obter um pó fino.
8. Adicione uma pequena quantidade de manteiga de cacau e triture usando pressão para amolecer e/ou liquefazê-la, de modo que atue como um agente de levigação para o(s) ingrediente(s) ativo(s).
9. Adicione o resto da manteiga por diluição geométrica, triturando e raspando os lados do gral.
10. Remova a massa do gral usando uma espátula de metal e coloque o material em uma folha de papel-filtro. Vista luvas descartáveis limpas. Misture a massa no papel-filtro, até que fique flexível, mas não macia e pegajosa.
11. Enquanto ainda estiver no papel-filtro, molde a massa em um formato cilíndrico, enrolando o papel entre as mãos (da mesma forma que você fazia “cobras” com a massa de modelar quando estava no jardim de infância).
12. Coloque a massa em uma pedra de pomada e, utilizando um pilulador **limpo** ou uma espátula larga, enrole a massa até formar um cilindro liso. Usar um gabarito na pedra de pomada ou uma régua para determinar o comprimento adequado da massa de forma que possa ser cortada em pedaços iguais. As dimensões aproximadas por supositório são as seguintes:
 - a. Para supositórios retais e vaginais para adultos, 1 a 1½ polegada (2,54 a 3,81 cm) de comprimento com um diâmetro de cerca de 3/8 de polegada (0,95 cm).
 - b. Proporcional, porém menor para supositórios retais pediátricos.
 - c. Para supositórios uretrais masculinos, 4 polegadas (10,16 cm) de comprimento por 3/16 polegadas (0,48 cm) de diâmetro.
 - d. Para supositórios uretrais femininos, 2 a 3 polegadas (5,08 a 7,62 cm) de comprimento por 3/16 polegadas (0,48 cm) de diâmetro.
13. Ao enrolar a massa, use o pilulador ou a espátula para manter as suas extremidades as mais retas possíveis; você pode enrolar a massa de modo que ela fique um pouco mais longa que o necessário e cortar as pontas irregulares antes de dividi-la em pedaços iguais. (Lembre que foi preparado material suficiente para dois supositórios a mais para compensar esse tipo de perda durante a manipulação.)
14. Use uma lâmina para cortar o rolo de massa em pedaços de comprimentos iguais. Após cortar o primeiro, verifique seu peso para ter certeza de que você está na faixa aproximada de peso ideal por supositório.



Moldes para supositórios descartáveis e de alumínio.

15. Forme uma ponta em uma das extremidades do supositório. Esta deve ter o formato de bala para fácil inserção.
16. Pese cada unidade e, se necessário, ajuste o peso cortando finas fatias da extremidade plana. Os supositórios devem estar dentro do peso desejado (p. ex., $2\text{ g} \pm 10\%$).
17. Embale os supositórios em uma folha de alumínio ou acondicione-os em sacos plásticos individuais.

B. Fusão

1. Moldes para supositório

- a. Uma ampla variedade de moldes para supositórios encontra-se disponível junto aos fornecedores de materiais para manipulação. Dependendo do fornecedor, são encontrados moldes de alumínio para supositórios retais ou vaginais que apresentam cavidades de 1 ou 2 mL com 10 a 1.000 cavidades por molde. Também estão disponíveis modelos para supositórios uretrais masculinos e femininos. Diversos tipos de moldes descartáveis também podem ser adquiridos.
- b. Embora a preferência por moldes descartáveis *versus* moldes de alumínio dependa do indivíduo que vai usá-lo, do tipo de base para supositório a ser utilizado e da indicação de uso, moldes de alumínio fornecem supositórios com doses mais exatas e uniformes do que os moldes de plástico descartáveis.

c. Lubrificação do molde

- (1) Moldes descartáveis têm a vantagem de não exigir lubrificação prévia, pois os supositórios são removidos ou desembalados apenas no momento do uso.
- (2) Embora os moldes de alumínio exijam lubrificação, esse procedimento é relativamente fácil com o uso de óleos vegetais em *spray*. É necessária apenas uma fina película de óleo; qualquer excesso deve ser removido.

d. Embalagens para supositórios

- (1) Os moldes descartáveis também apresentam a vantagem de ser o material usado no acondicionamento e na dispensação dos supositórios.
- (2) Supositórios preparados em moldes não descartáveis devem ser protegidos antes de serem colocados no recipiente para dispensação. Eles devem ser embalados individualmente em folhas de alumínio ou acondicionados em sacos plásticos pequenos de polietileno. A folha de alumínio pode ser adquirida pré-cortada em quadrados pequenos (e até colorida) de 3"x 3" ($7,6 \times 7,6\text{ cm}$). Como alternativa, podem ser utilizados sacos pequenos de polietileno com fechamento do tipo *zip-lock*, adquiridos a baixo custo.

- e. Embora os moldes de alumínio tenham um custo inicial maior, eles se tornam menos caros com o uso a longo prazo, quando comparado aos moldes descartáveis.

2. Bases para supositórios usadas no método de fusão

- a. Todos os quatro tipos de bases descritos na USP (1) podem ser utilizados para preparação de supositórios pelo método de fusão. Essas bases e suas propriedades são discutidas no Capítulo 24.

b. Bases lipofílicas

- (1) Fornos de micro-ondas não são recomendados para essas bases, pois tais equipamentos não fornecem o controle da temperatura necessário. Igualmente, embora essas bases possam ser fundidas no calor direto ou em uma chapa de aquecimento, é preferível

realizar a fusão em um banho-maria morno de temperatura mais controlada. Isso é especialmente importante para a manteiga de cacau.

- (2) Se a base estiver na forma de barras ou grandes blocos sólidos, rale ou corte em pedaços bem pequenos. Isso melhora a eficiência do processo de fusão. Além disso, é menos provável que ocorra o aquecimento excessivo do material fundido quando não existem grandes pedaços que precisam ser fundidos.
- (3) Coloque a base em um béquer ou cadinho e aqueça em banho-maria morno até que ela se torne líquida. Se estiver disponível, use um banho-maria termostatzado (como o demonstrado no Capítulo 13), porque ele facilita o controle do aquecimento.
- (4) Se a base for manteiga de cacau, mantenha a temperatura do banho-maria em cerca de 55°C e leve a base à fusão com cuidado. A manteiga fundida deve ter um aspecto cremoso e opalescente e temperatura em torno de 34°C. Você pode verificar se a temperatura crítica foi ultrapassada, observando se o fluido mudou para um aspecto transparente com cor amarelo-ouro. Uma recomendação para evitar o aquecimento excessivo da manteiga de cacau é adicioná-la em pequenas porções. Se a temperatura crítica for ultrapassada e a base começar a ficar transparente, o recipiente deve ser retirado da fonte de aquecimento e alguns pedaços de manteiga de cacau podem ser acrescentados para reduzir a temperatura de fusão e fornecer novos cristais β (beta) para a obtenção do polimorfo desejável.
- (5) Se uma base substituta da manteiga de cacau, como a Fattibase, for usada, siga as instruções do fabricante quanto à temperatura de aquecimento. Por exemplo, a temperatura de fusão recomendada para a Fattibase é de aproximadamente 50°C, e ela não deve ser aquecida acima de 60°C.

c. Preparando e fundindo as bases de PEG e de gelatina glicerizada

- (1) As bases de PEG e gelatina glicerizada podem ser aquecidas usando forno de micro-ondas ou uma chapa de aquecimento. Em cada caso, cuidados devem ser tomados para que o material não seja excessivamente aquecido.
- (2) Misturas pré-formuladas de PEG, como a Polybase, e os componentes sólidos típicos da base de polietilenoglicol se fundem entre 37 e 63°C, mas podem ser aquecidos até 100°C sem risco de decomposição. Os pontos de fusão dos PEGs comumente usados são apresentados na Tabela 24.1 do Capítulo 24.
- (3) A fórmula e o método de preparação da base de supositórios de gelatina glicerizada são os mesmos da base da goma de mascar pediátrica, apresentada na Tabela 26.3 do Capítulo 26.

3. Técnicas de preparação

Quatro exemplos são descritos aqui para mostrar os cálculos necessários e as técnicas de preparação de supositórios pelo método da fusão. Tais princípios são usados nos Exemplos de Prescrição 31.1 e 31.3 no final deste capítulo.

Exemplo 31.1

Método de fusão para pré-calibração do molde de supositório:

R	Ácido acetilsalicílico	100 mg
	Base para supositório	qs
	Dispensar seis supositórios	

Procedimento:

1. Selecione a base para essa preparação. Nesse caso, a manteiga de cacau é selecionada, uma vez que é uma base confortável para administração retal. Uma base lipofílica sintética, como Fattibase, também seria aceitável, porém uma base de PEG não deve ser usada, visto que foi relatado que o ácido acetilsalicílico é instável nesse tipo de base (5).
2. Escolha um molde adequado para supositórios. Se um molde de alumínio for usado, grave permanentemente uma marca de identificação e registre as informações sobre a calibração com a base selecionada. Se um molde descartável for usado, registre o seu fabricante e o seu número do lote com as informações obtidas na calibração.
3. Calibre o molde para supositórios com a base a ser usada – manteiga de cacau, nesse exemplo. Esse procedimento é feito fundindo a manteiga de cacau ralada, transferindo o material fundido para cinco cavidades do molde de supositórios, retirando o excesso, removendo os supositórios do molde e pesando cada um individualmente. Com os resultados da pesagem, calcule o peso médio do supositório de manteiga de cacau obtido com esse molde. Como a densidade de uma base pode variar com a temperatura, registre a temperatura do material fundido, para que a temperatura de fusão seja utilizada cada vez que o peso médio obtido na calibração for usado com esse molde e para essa base. Neste exemplo, a temperatura do material fundido é 34°C (a

temperatura-alvo para a manteiga de cacau fundida), e o peso médio do supositório é 1,72 g. Se outra base for usada, siga as instruções do fabricante quanto à temperatura de aquecimento.

4. Calcule a quantidade de ingrediente(s) ativo(s) para atender a prescrição, incluindo dois supositórios a mais para compensar a perda de material durante a manipulação.

$$8 \times 100 \text{ mg} = 800 \text{ mg de ácido acetilsalicílico}$$

5. Determine o peso final de todos os supositórios usando o peso obtido na calibração e o número desejado de supositórios:

$$8 \times 1,72 \text{ g} = 13,76 \text{ g peso total para oito supositórios}$$

6. Calcule a quantidade de manteiga de cacau necessária ao subtrair o peso do(s) ingrediente(s) ativo(s) do peso total dos oito supositórios.

$$\text{Quantidade de manteiga de cacau} = 13,76 \text{ g} - 0,8 \text{ g} = 12,96 \text{ g}$$

7. Prepare o(s) ingrediente(s) ativo(s) pulverizado(s). Se o pó for muito fino (p. ex., micronizado), pese diretamente. De outro modo, pese o ingrediente ativo com um pequeno excesso necessário, reduza-o a um pó fino com trituração em um gral e então pese a quantidade calculada de pó. Nesse exemplo, pese aproximadamente 825 mg de ácido acetilsalicílico, triture-o a um pó fino em um gral e pese 800 mg desse pó.
8. Prepare a base para supositório – nesse caso manteiga de cacau. Se ela estiver em barra ou em grandes pedaços, quebre ou reduza a pequenos pedaços. Pese a quantidade calculada de base para supositório – neste caso, 12,96 g de manteiga de cacau.
9. Prepare o molde para supositório antes de fundir a base e misturar os ingredientes. Verifique se está limpo. Aplique um lubrificante no molde, se necessário.
10. Coloque uma pequena porção da base em um béquer ou cadinho e aqueça em banho-maria morno até a obtenção de um material fluido. Se for manteiga de cacau, realize a fusão com muito cuidado (cerca de 55°C). A manteiga deve ser aquecida a aproximadamente 34°C, que é a temperatura usada na calibração do molde.
11. Adicione o fármaco pulverizado à base fundida e agite bem para misturar.
12. Adicione o restante da base ralada em porções com agitação, cuidando para não aquecer demais. Agite para garantir a uniformidade da mistura. A temperatura do material fundido deve ser a mesma da temperatura da base usada na calibração do molde (p. ex., 34°C, nesse caso).
13. Verta a mistura fundida em seis ou sete cavidades do molde para supositórios. Preencha as cavidades do molde com um excesso da mistura, pois a base irá se contrair com o resfriamento.
14. Deixe os supositórios solidificarem à temperatura ambiente; então, coloque o molde no refrigerador por 30 minutos para que os supositórios endureçam. Não ponha o molde no refrigerador antes de os supositórios solidificarem, pois a base irá se contrair muito rápido, formando um pequeno orifício no centro de cada supositório.
15. Remova o excesso de material do topo do molde com auxílio de uma espátula ou lâmina.
16. Realize o controle de qualidade ao pesar os supositórios acabados. Se um grande lote de supositórios for preparado por fusão, uma amostra aleatória dos supositórios pode ser pesada. Rejeite qualquer unidade que esteja fora da tolerância permitida em relação ao peso teórico, ou seja, $\pm 10\%$.
17. Coloque os supositórios em recipientes para dispensação, caso seja usado um molde descartável. Se um molde reutilizável for usado, remova os supositórios com cuidado. Embale cada unidade em uma folha de alumínio ou um saco plástico pequeno, separadamente, e coloque-as em um recipiente para dispensação.

Exemplo 31.2

Procedimento para quando usar um fator de densidade:

O procedimento anterior presume que 800 mg de ácido acetilsalicílico ocupam o mesmo volume que 800 mg de manteiga de cacau, o que não é verdade. Na Tabela 31.1, verifique o fator de densidade do ácido acetilsalicílico com a manteiga de cacau. Note que o ácido acetilsalicílico apresenta um fator de densidade (FD) de 1,1 (ou 1,3, dependendo da referência) quando a manteiga de cacau é usada, ou seja, 1,1 ou 1,3 g de ácido acetilsalicílico deslocará 1 g de manteiga de cacau. Isso deve ser levado em consideração no cálculo da quantidade de manteiga de cacau necessária para a preparação dos supositórios.

Procedimento:

1. Usando o FD para o fármaco, calcule a quantidade de base (p. ex., manteiga de cacau) que será deslocada pela quantidade de fármaco usado (p. ex., 800 mg de ácido acetilsalicílico). Nesse exemplo, como existem dois fatores de densidade fornecidos para o ácido acetilsalicílico na Tabela 31.1, um FD médio de 1,2 é usado.

Tabela 31.1**Fatores de densidade para supositórios de manteiga de cacau**

Fármaco	Fator
Ácido acetilsalicílico	1,1
Ácido acetilsalicílico ^a	1,3
Ácido benzoico	1,5
Ácido bórico	1,5
Ácido gálico	2,0
Ácido salicílico	1,3
Ácido tânico	1,6
Aloína ^a	1,3
Alúmen	1,7
Aminofilina	1,1
Aminopirina	1,3
Bálsamo-do-peru ^b	1,1
Barbital	1,2
Brometo de potássio	2,2
Brometo de sódio	2,3
Carbonato de bismuto	4,5
Cera branca	1,0
Cloridrato de cocaína	1,3
Cloridrato de difenidramina ^a	1,3
Cloridrato de morfina	1,6
Cloridrato de quinina	1,2
Dimenidrinato ^a	1,3
Esparmacete	1,0
Extrato de beladona	1,3
Extrato fluido de Hamamelis	1,1
Fenobarbital	1,2
Fenol ^b	0,9
Folhas de digitális	1,6
Fosfato de codeína ^a	1,1
Glicerina	1,6
Hidrato de cloral	1,3
Ictamol	1,1
Iodeto de potássio	4,5
Iodofórmio	4,0
Mentol	0,7
Óleo de rícino	1,0
Ópio	1,4
Óxido de zinco	4,0
Parafina	1,0
Pentobarbital ^a	1,2
Procaína	1,2
Resorcinol	1,4
Salicilato de bismuto	4,5
Secobarbital sódico ^a	1,2
Subgalato de bismuto	2,7
Subnitrato de bismuto	6,0
Sulfatiazol	1,6
Sulfato de zinco	2,8

^aDe King RE. Dispensing of medication, 9a ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 96.^bDensidade ajustada considerando a presença de cera branca na massa. Fontes: Davis H. Bentley's textbook of pharmaceutics, 5a ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1949; Büchi J, Pharm Acta Helv 1940; 20: 403.

$$\frac{1,2 \text{ g de ácido acetilsalicílico}}{1 \text{ g de manteiga de cacau}} = \frac{0,8 \text{ g de ácido acetilsalicílico}}{x \text{ g de manteiga de cacau}}; x = 0,667 \text{ g de manteiga de cacau deslocado por } 0,8 \text{ de ácido acetilsalicílico}$$

2. Com base nessa quantidade, calcule a quantidade em gramas de manteiga de cacau necessária para atender a prescrição:

$$13,76 \text{ g} - 0,667 \text{ g} = 13,093 \text{ g}$$

Portanto, a quantidade de manteiga de cacau a ser pesada é 13,093 g, e não 12,96 g.

Em que momento você deve se preocupar em compensar a diferença no deslocamento do volume? Fatores de densidade são importantes quando as seguintes situações ocorrem:

- O fármaco está presente em uma determinada dose e sendo usado para obtenção de um efeito sistêmico. Se for usado topicamente, é desejável que apenas que uma dada concentração entre em contato com o tecido na cavidade corporal; nesse caso, quantidades muito precisas por unidade de dosagem geralmente não têm importância clínica.
- A quantidade de fármaco é uma porção significativa da forma farmacêutica. Por exemplo, se a sua quantidade for 500 mg em uma unidade de dosagem de 2 g (2.000 mg), a diferença no volume deslocado pode afetar a potência da preparação final, mas uma quantidade de 5 mg é muito pequena, fazendo com que as diferenças no deslocamento não sejam significativas.
- Existe uma diferença de densidade entre a base e o fármaco. Se o FD para o fármaco para uma dada base for 1,0, não é necessário fazer o cálculo da massa deslocada, pois a quantidade de fármaco provocará um deslocamento igual na quantidade de base.

Como não temos um FD para o fármaco e a base em questão (a maioria dos fatores publicados foi determinada experimentalmente anos atrás e era principalmente para manteiga de cacau e fármacos mais antigos), é útil analisar as possibilidades do ponto de vista matemático, para que você possa fazer um julgamento de quando é preciso compensar a diferença na massa de base deslocada. Por exemplo, considere o caso da manteiga de cacau e olhe os FDs para vários fármacos na Tabela 31.1.

- Note que para substâncias inorgânicas, como óxido de zinco, e sais, como brometo de sódio, os FDs são no mínimo igual a 2,0 e muitos são igual a 4,0 ou mais. Para esses fármacos, a menos que sejam para aplicação tópica (p. ex., óxido de zinco), o fator de deslocamento deve ser considerado.
- Note os fármacos orgânicos, como a difenidramina HCl e o fosfato de codeína; os FDs para esses fármacos são menores, na faixa de 0,7 a 2,0, com um valor médio de 1,3, muitos mais próximos do valor 1,0.
- Agora selecione uma dose por supositório e um FD razoável e calcule a diferença na quantidade de manteiga de cacau por supositório.

$$\text{Quantidade de fármaco/supositório} = 100 \text{ mg, FD} = 1,3$$

$$\text{Massa obtida na calibração do molde com a base/supositório} = 2,000 \text{ g}$$

Calcule a massa de manteiga de cacau deslocada por 100 mg de fármaco se o seu FD com a manteiga de cacau for igual a 1,3:

$$\frac{1,3 \text{ g de fármaco}}{1 \text{ g manteiga de cacau}} = \frac{0,1 \text{ g de fármaco}}{x \text{ g manteiga de cacau}}; x = 0,077 \text{ g de manteiga de cacau deslocado por } 0,1 \text{ g de fármaco}$$

Calcule a massa de manteiga de cacau por supositório, caso não haja compensação com o emprego do FD:

$$2,000 \text{ g de supositório}$$

$$\underline{-0,100 \text{ g de fármaco}}$$

$$1,900 \text{ g de manteiga de cacau necessária/supositório}$$

Calcule a massa de manteiga de cacau por supositório considerando o FD:

$$2,000 \text{ g de supositório}$$

$$\underline{-0,077 \text{ g de deslocamento de fármaco}}$$

$$1,923 \text{ g de manteiga de cacau necessária/supositório}$$

A diferença na quantidade de manteiga de cacau por supositório é de 23 mg. Para ser mais claro, o desvio-padrão (DP) para supositórios preparados em moldes de alumínio foi determinado por um grupo de estudantes como sendo $\pm 17 \text{ mg}$ para manteiga de cacau e $\pm 22 \text{ mg}$

para uma base de PEG. As diferenças de massa dessa magnitude representam uma pequena variação percentual, 1% para uma diferença de 20 mg em um supositório de 2 g (p. ex., $1\% \times 2.000 \text{ mg} = 20 \text{ mg}$). Supositórios, devido ao método de preparação, não apresentam pesos finais extremamente precisos por unidade, e pequenas diferenças na quantidade de base são esperadas. Felizmente, como seu peso bruto por unidade é relativamente grande, essas pequenas diferenças são aceitáveis. Em contraste, uma diferença de 20 mg em uma cápsula de 200 mg representaria uma diferença de 10% e estaria no limite da faixa aceitável.

Esse exercício pode ser repetido para várias quantidades de fármaco e diferentes FDs: por exemplo, se for repetido usando um FD de 2,0, a diferença na quantidade de base será aproximadamente o dobro ou 50 mg. Esses valores podem dar uma ideia do ponto no qual é importante considerar o fator de densidade. A questão surge: o que pode ser feito quando você tem um fármaco para uso sistêmico que tem uma dose de 100 mg ou mais e você não tem o valor do FD? O método de dupla fusão, que é apresentado a seguir, pode ser usado nessa situação.

Exemplo 31.3

Método de dupla fusão:

O exemplo a seguir é uma prescrição de supositórios, na qual o fármaco representa uma quantidade considerável da forma farmacêutica, mas o farmacêutico não tem um FD para esse fármaco nessa base. Em casos assim, o procedimento de dupla fusão deve ser usado.

R	Progesterona	200 mg
	Base para supositório	qs
	Dispensar seis supositórios vaginais	

Procedimento:

1. Selecione a base que será utilizada na preparação. As bases de PEG são recomendadas para supositórios vaginais. Foi relatado que a base 5 da Tabela 24.2, do Capítulo 24, fornece bons resultados e bases de PEG industrializadas para supositórios, como Polybase, são aceitáveis e estão prontamente disponíveis. A escolhida para esse exemplo foi a base 4 PEG da Tabela 24.2; essa base contém 40% de PEG 8.000 e 60% de PEG 400.
2. Calcule a quantidade de PEG 8.000 e PEG 400 necessária. Por causa das perdas que ocorrerão na manipulação, uma quantidade excedente de base deve ser preparada. Nesse caso, para a base de PEG com uma densidade aproximada de 1,125 g/mL, o mínimo necessário para oito supositórios (dois a mais) seria:

$$2 \text{ mL/cavidade do molde} \times 1,125 \text{ g/mL} \times 8 \text{ supositórios} = 18 \text{ g}$$

Prepare 30 g de base usando as quantidades determinadas a seguir.

PEG 8.000: $40\% \times 30 \text{ g} = 12 \text{ g}$ PEG 8.000

O PEG 8.000 é um sólido e pode ser pesado.

PEG 400: $60\% \times 30 \text{ g} = 18 \text{ g}$ PEG 400

O PEG 400 é um líquido e é geralmente medido por volume, $d = 1,125 \text{ g/mL}$.

$$\frac{1,125 \text{ g PEG 400}}{1 \text{ mL PEG 400}} = \frac{18 \text{ g PEG 400}}{x \text{ mL PEG 400}}; x = 16 \text{ mL PEG 400}$$

3. Calcule a quantidade de ingrediente(s) ativo(s) e excipientes necessária para a prescrição. Lembre de calcular para dois supositórios adicionais.

$$8 \times 200 = 1.600 \text{ mg de progesterona}$$

- Se for necessária a redução do tamanho da partícula, pese uma quantidade a mais de fármaco; triture e pese a quantidade calculada.
- Antes de fundir a base e misturar os ingredientes, prepare o molde do supositório. Verifique se está limpo. Aplique um lubrificante no molde, se necessário.
- Coloque os PEGs em um béquer e leve à fusão durante 1 minuto no forno de micro-ondas ou use um banho-maria e aqueça a aproximadamente 60°C.
- Coloque o fármaco pesado (1.600 mg de progesterona) em um pequeno béquer e adicione cerca de 1/3 de base de PEG fundida. A progesterona pode se fundir ou dissolver, formando um líquido claro. Para fármacos que não se fundem ou dissolvem, disperse e suspenda o fármaco na base fundida.

8. Verta a mistura líquida constituída de fármaco e **base** no fundo de oito ou menos cavidades do molde. Tenha certeza de transferir totalmente o material, pois ele contém o fármaco.
9. Complete todas as oito cavidades com o restante da base de PEG fundida. Verta um excesso de base nas cavidades do molde, uma vez que a base irá se contrair conforme resfria.
10. Deixe os supositórios solidificarem à temperatura ambiente durante 15 a 20 minutos, e então coloque o molde no refrigerador.
11. Remova e descarte com cuidado o excesso de base do topo do molde com uma lâmina; o material retirado é a base fundida usada para completar o volume das cavidades e não contém o fármaco.
12. Retire os supositórios das cavidades do molde. Há oito supositórios com 1.600 mg de fármaco e base suficiente para oito unidades, mas o fármaco não está uniformemente distribuído: um supositório pode ter 150 mg, 10 mg ou mesmo não conter fármaco.
13. Coloque os oito supositórios em um béquer limpo e funda o material novamente. Agite para obter uma mistura homogênea.
14. Verta o material homogêneo. Se não houvesse perda de material no béquer, você conseguiria exatamente oito supositórios. Isso jamais é possível e, além disso, você precisa preencher as cavidades com um excesso, para compensar a contração durante a solidificação. Portanto, verta a mistura em seis ou sete cavidades de supositórios cuidadosamente e repita o procedimento de solidificação e remoção do material excedente.
15. Se for usado um molde descartável, coloque os seis supositórios em um recipiente para dispensação. Se um molde reutilizável for usado, remova os supositórios das cavidades do molde, selecione os seis melhores e, individualmente, embale os supositórios em uma folha de alumínio ou acondicione-os em sacos plásticos e coloque-os em um recipiente para dispensação.

Exemplo 31.4**Usando o método de fusão dupla para determinar os fatores de densidade:**

No exemplo mencionado anteriormente, se o molde para supositórios for calibrado com a base de PEG para obter o peso médio dos supositórios contendo somente a base e os supositórios finalizados forem pesados para verificar o peso médio contendo o fármaco, é possível calcular um fator de densidade do fármaco para essa base. Essa informação é útil, pois futuramente esses supositórios poderão ser preparados por uma única fusão.

Procedimento:

1. calibre o molde para a base ao preparar cinco supositórios com base pura; remova cada um dos supositórios da cavidade e pese-os individualmente. Como no Exemplo 31.1, verifique e registre a temperatura do material fundido, pois essa temperatura será usada sempre que supositórios forem preparados com os mesmos base e molde e com esse peso obtido na calibração. No exemplo aqui apresentado, a temperatura obtida é a mesma do Exemplo 31.3, 60°C, e o peso médio do supositório com a base de PEG apenas é 2,371 g.
2. Pese seis supositórios de progesterona e calcule o peso médio. Nesse exemplo, o peso médio é 2,341 g. Destes 2,341, 0,2 g é de progesterona e 2,141 g é da base PEG.

$$2,341 \text{ g de progesterona/PEG} - 0,2 \text{ g de progesterona} = 2,141 \text{ g de PEG}$$

Nota: se a progesterona tivesse FD 1,0, 0,2 g desse fármaco deslocaria 0,2 g de PEG, e o peso dos supositórios de progesterona seria o mesmo daqueles preparados com a base de polietilenoglicol, ou seja, 2,371 g.

3. Calcule a quantidade em gramas de base de PEG que foi deslocada por 0,2 g de progesterona. Esta corresponde à quantidade de base de PEG nos supositórios contendo apenas base menos a quantidade de base PEG nos supositórios contendo progesterona:

$$2,371 \text{ g} - 2,141 \text{ g} = 0,23 \text{ g de base de PEG deslocada por } 0,2 \text{ g de progesterona}$$

4. Determine o FD para progesterona na base de polietilenoglicol. O valor é a quantidade em gramas de fármaco que deslocará 1 g de base.

$$\frac{0,2 \text{ g de progesterona}}{0,23 \text{ g de base de PEG}} = \frac{x \text{ g de progesterona}}{1 \text{ g de base de PEG}}; x = 0,87 \text{ g de progesterona desloca } 1 \text{ g de base de PEG}$$

Nota: o exemplo anterior usa números fictícios para ilustrar um processo de cálculo do FD. Os fatores de densidade experimentais reais para progesterona são 1,0 para a base PEG e 1,25 para a manteiga de cacau. Esses FDs conhecidos para progesterona em duas bases diferentes juntos

com os FDs publicados para fármacos em manteiga de cacau (como aqueles listados na Tabela 31.1) têm sido usados para estimar os FDs de outros fármacos para a base de PEG. Por exemplo, o fator de densidade tabelado para o ácido bórico e manteiga de cacau é 1,5. O FD do ácido bórico usando a base de PEG é estimado da seguinte maneira:

$$\frac{1,0 \text{ FD de progesterona na base de PEG}}{1,25 \text{ FD de progesterona em manteiga de cacau}} = \frac{x \text{ FD de ácido bórico em base de PEG}}{1,5 \text{ FD de ácido bórico em manteiga de cacau}}$$

$$x = 1,2 - \text{FD do ácido bórico para a base de PEG}$$

Esse valor é próximo do fator de densidade do ácido bórico determinado experimentalmente de 1,22. Esses valores estimados devem sempre ser verificados experimentalmente.

VI.

COMPATIBILIDADE, ESTABILIDADE E PRAZO DE VALIDADE

A. Estabilidade física: Como os supositórios são misturas sólidas, essa forma farmacêutica tem boa estabilidade física. Existem, porém, poucos problemas potenciais.

1. O mais notável problema de estabilidade física dos supositórios envolve a manteiga de cacau. Ela existe em várias formas polimórficas que possuem pontos de fusão na temperatura ambiente ou abaixo desta. Um desses polimorfos com baixo ponto de fusão pode surgir quando a manteiga é aquecida excessivamente, mesmo que levemente durante o processo de fusão. A manteiga de cacau também tem seu ponto de fusão normal reduzido pela adição de alguns fármacos. Para mais informações sobre as incompatibilidades da manteiga de cacau, ver o Capítulo 24, Bases para supositórios.
2. Para todos os supositórios, mas em especial para aqueles contendo bases com baixo ponto de fusão (como manteiga de cacau ou bases lipofílicas sintéticas), um potencial problema físico é a fusão durante o armazenamento. A rotulagem e as orientações adequadas para os pacientes quanto às condições de armazenamento podem resolver tal problema.

B. Estabilidade química

1. Para supositórios preparados por fusão, a degradação dos ingredientes ativos pode ocorrer durante o processo de aquecimento. Se um ingrediente ativo for lábil para esse tipo de instabilidade, dê preferência ao uso de uma base como a manteiga de cacau, que se funde à baixa temperatura, ou utilize o método de rolamento manual.
2. As bases de polietilenoglicol são incompatíveis com vários fármacos, especialmente aqueles propensos à oxidação. O PEG também interage com certos plásticos, como o poliestireno, que é usado na fabricação alguns frascos de dispensação; dessa forma, supositórios dispensados nesse tipo de material devem ser acondicionados em folhas de papel alumínio ou em sacos de polietileno. Informações adicionais sobre as incompatibilidades do PEG podem ser encontradas nas descrições dessa matéria-prima nos Capítulos 23 e 24.
3. Os exemplos de prescrições no término deste capítulo levam em consideração a estabilidade química de cada ingrediente na forma farmacêutica prescrita e usa essa informação para estabelecer um prazo de validade para a preparação. Exemplos são fornecidos para ilustrar o emprego das várias fontes de referência para determinar a estabilidade e estabelecer os prazos de validade. A estabilidade química de fármacos e produtos químicos é descrita no Capítulo 37.

C. Prazo de validade

1. Uma discussão sobre a indicação de prazos de validade para formas farmacêuticas sólidas pode ser encontrada no Capítulo 4.
2. Para formulações manipuladas descritas na USP, o prazo de validade é fornecido na respectiva monografia. Exemplos incluem supositórios vaginais de progesterona e supositórios de sulfato de morfina (6).
3. O Capítulo <795> da USP fornece as seguintes recomendações para formas farmacêuticas sólidas manipuladas.

Na ausência de informações sobre estabilidade aplicáveis a fármacos e medicamentos específicos, os seguintes prazos de validade são recomendados para medicamentos manipulados não estéreis que são acondicionados em recipientes fechados, protegidos da luz e armazenados à temperatura ambiente controlada, exceto se indicado de outra forma.

Para formulações sólidas e líquidas não aquosas

Quando o produto industrializado é a fonte do ingrediente ativo – O prazo de validade não é ultrapassado 25% do tempo restante do prazo de validade do produto ou seis meses, o que ocorrer primeiro.

Quando uma substância USP ou NF é a fonte do ingrediente ativo – O prazo de validade não é superior a seis meses. (7)

VII. ACONSELHAMENTO AO PACIENTE

- A. Com supositórios, é especialmente importante orientar o paciente ou o responsável pelos seus cuidados sobre o uso e o armazenamento dessa forma farmacêutica. Quando os supositórios dispensados são embalados em folhas de papel alumínio ou plástico, oriente o paciente a remover a embalagem antes de inserir o supositório. Embora possa ser intuitivo, atualmente existem dispositivos especiais de liberação de fármacos, como sistemas transdérmicos que são aplicados com membrana plástica, por isso, é necessária uma orientação clara.
- B. Uma figura contendo orientações ao paciente sobre as técnicas adequadas para administração de supositórios retais é fornecida na Figura 31.1.

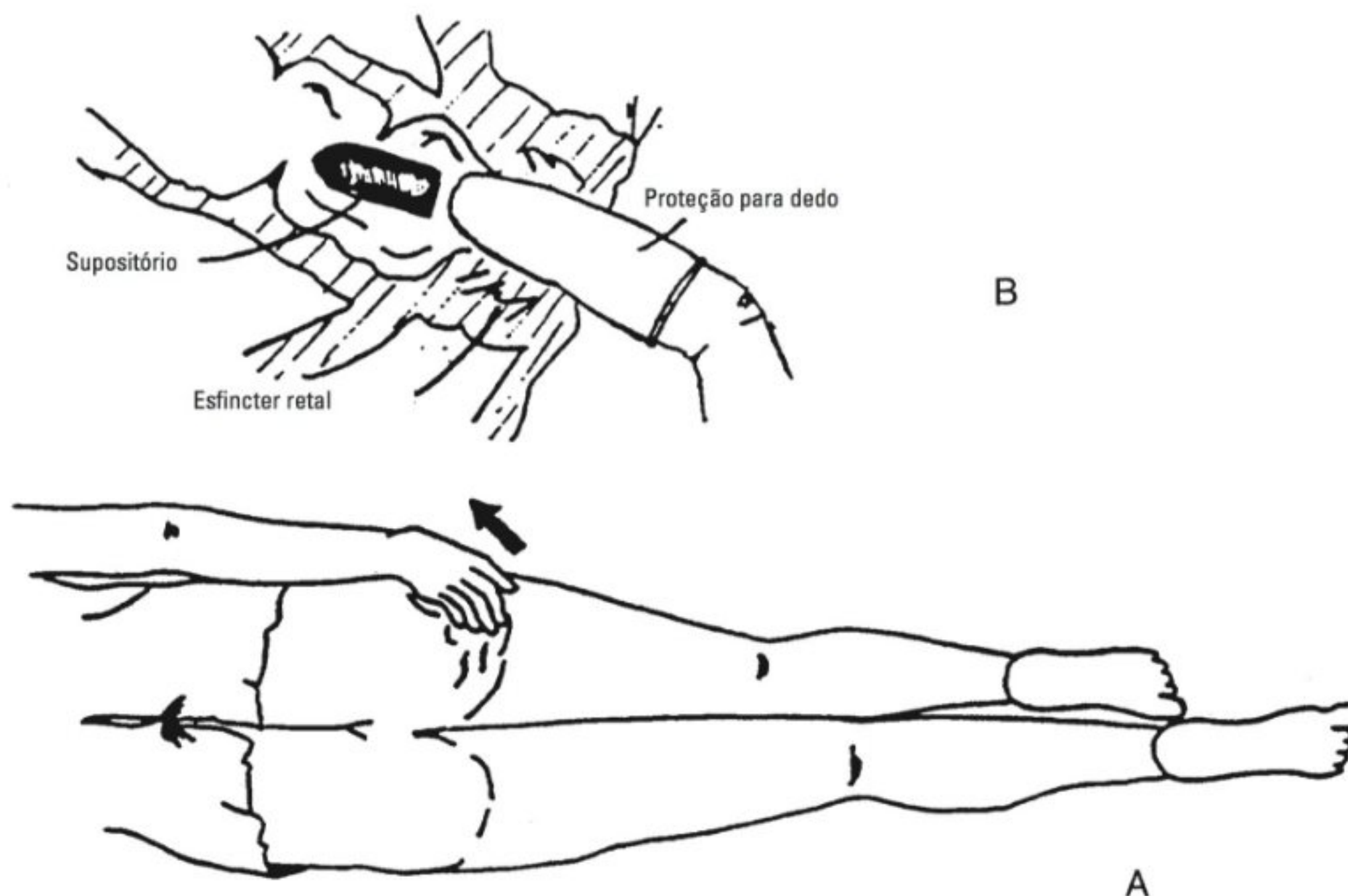


Figura 31.1 Como inserir um supositório retal.

1. Lave as mãos com sabão e água morna.
2. Remova a embalagem do supositório a ser inserido.
3. Lubrifique a parte fina (ponta) do supositório com uma pequena quantidade de gel K-Y ou outro gel lubrificante, porém nunca use gel à base de petrolato (p. ex., vaselina). Se não houver um lubrificante disponível, molhe o supositório com um pouco de água.
4. Deite-se de lado com a perna inferior esticada e a perna superior um pouco flexionada na direção do estômago. Desenho A.
5. Levante as nádegas para expor a área retal.
6. Insira cuidadosamente o supositório no reto até que ele passe pelo esfíncter. (Cerca de $\frac{1}{2}$ a 1 polegada [1,27 a 2,54 cm] em crianças e 1 polegada [2,45 cm] em adultos.) Desenho B.
7. Pressione com cuidado o supositório por um tempo para permitir que permaneça no lugar sem causar desconforto.
8. Una as nádegas por alguns segundos e fique deitado por aproximadamente 15 minutos.
9. Evite movimentos bruscos ou exercícios durante 1 hora.
10. Lave as mãos após inserir o supositório.

NOTA

Os supositórios devem ser guardados em recipientes bem fechados e armazenados em local fresco. Veja na embalagem mais orientações sobre o armazenamento.

(Adaptada do Michigan Pharmacists Association's Patient Education Program.)

EXEMPLOS DE PRESCRIÇÃO

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 31.1

CASO: Bonnie Toehouse é uma paciente de 52 anos, 52 kg e 1,50 m de altura com diagnóstico de artrite reumatoide. O tratamento inicial com ibuprofeno não foi suficientemente eficaz, sendo prescrita indometacina. A Srta. Toehouse está atualmente tomando cápsulas de indometacina de 25 mg, três vezes ao dia, no café da manhã, almoço e janta e está usando supositórios de indometacina 50 mg, metade de um supositório na hora de dormir. Seus sintomas foram controlados com esse regime terapêutico, e ela está tolerando bem a medicação. A paciente disse não estar satisfeita com os supositórios; ela relata que é difícil cortá-los ao meio e que causam irritação retal. Em uma consulta com o farmacêutico Billy Butterfield, Dr. Ozzie Wurtz soube que os supositórios industrializados de indometacina estão disponíveis apenas na concentração de 50 mg, sendo formulados em uma base de polietilenoglicol, que causa irritação nos tecidos retais de alguns pacientes. Dr. Butterfield falou para Dr. Wurtz que poderia preparar supositórios de 25 mg em uma base mais suave de manteiga de cacau sintética para a sua paciente; entretanto, como a indometacina não é bem liberada na base, eles teriam que monitorar a resposta da Srta. Toehouse à terapia. Se for necessário, a dose pode ser aumentada e/ou a formulação pode ser modificada. Dr. Wurtz acha que vale a pena fazer um teste com os supositórios manipulados.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335		
		Rx # 123903
NOME: <i>Bonnie Toehouse</i>		DATA: <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Caminho Talbott, 2530</i>		IDADE Peso/altura
Rx	<i>Indometacina</i>	<i>25 mg</i>
	<i>Fattibase</i>	<i>qs</i>
	<i>Dispense 6 supositórios</i>	
	<i>Posologia: inserir um supositório na hora de dormir para artrite</i>	
		<i>B. Butterfield 00/00/00</i>
Reutilização de prescrição: <i>3</i>	Dr. <i>Ozzie Wurtz</i>	
	DEA Nº: _____	

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DE PREPARAÇÃO: Supositórios Retais de Indometacina 25 mg

QUANTIDADE: 6 (mais 2 para compensar as perdas na manipulação)

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SP001

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Fármaco anti-inflamatório não esteroide

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Retal

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação da dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Cápsulas de indometacina 25 mg	8 cápsulas × 25mg	Pó branco	Pratic. insol. em água; 1 g/ 50 mL de álcool	25 mg 4 × dia (incluindo dose oral)	25 a 50 mg 2 a 3 × dia	Artrite
Fattibase	qs	Sólido branco, cera	Imisc. em água e álcool	—	—	Base veículo

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: Os supositórios de indometacina são oficiais na USP, mas nenhuma base de supositório é especificada (6). A indometacina foi bem estudada. Esse fármaco sofre hidrólise em solução aquosa, e tanto as formas sólidas como a solução são sensíveis à luz. Sua fotodegradação é reduzida pelo armazenamento em recipientes resistentes à luz e com o uso de antioxidantes (8). Os supositórios industrializados, que usam uma base de PEG, contêm os antioxidantes hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado e o agente quelante ácido edético (9). A biodisponibilidade da indometacina em várias bases para supositório foi estudada em coelhos; a base lipofílica apresentou liberação satisfatória do medicamento contendo os ésteres graxos do sorbitano e estearato de polioxil 40 como surfactantes (4). A base lipofílica comercial, Fattibase, contém agentes emulsificantes e suspensores similares, monoestearato de glicerila e estearato de polioxil (10). O supositório pode ser feito apenas com Fattibase, mas um éster de sorbitano, como Span 80 (monooleato de sorbitano), pode ser adicionado, se necessário, para melhorar o desempenho da forma farmacêutica. Os supositórios prescritos não contêm água, dessa forma, não é necessário adicionar conservante.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: Como a indometacina é fotossensível, os supositórios devem ser armazenados em recipientes fechados, protegidos da luz. A Fattibase apresenta ponto de fusão de 35 a 37°C, e o seu fabricante recomenda armazená-la no refrigerador.

PRAZO DE VALIDADE: Esses supositórios são uma formulação sólida preparada a partir de um medicamento industrializado; assim, o prazo de validade recomendado no Capítulo (795) da USP, para preparações manipuladas é de seis meses ou 25% do tempo restante do prazo de validade do produto, o que ocorrer primeiro (7).

CÁLCULOS

Dose/concentração: A dose diária de três cápsulas de 25 mg e um supositório de 25 mg está nos níveis objetivados e abaixo da dose diária máxima recomendada de 200 mg.

Quantidade de ingredientes:

O procedimento para essa preparação usa o método de dupla fusão. Embora a quantidade de fármaco por supositório seja de apenas 25 mg, a prescrição usa o conteúdo das cápsulas de indometacina, que, além do fármaco, contém excipientes, e o pó por unidade pesa mais de 100 mg. Como a de dupla fusão será usada, não é preciso pré-calibrar as cavidades do molde para a base, exceto se o farmacêutico quiser calcular o FD do pó da cápsula de indometacina para a Fattibase. Já que tal preparação será usada em um tratamento inicial, o FD não será calculado agora.

Como é necessário um número inteiro de cápsulas (25 mg de indometacina por dose e indometacina disponível como cápsulas de 25 mg), não é preciso cálculo para determinar a quantidade de ingredientes ativos. Use o conteúdo de oito cápsulas de indometacina 25 mg para oito supositórios.

É importante fazer uma estimativa da massa total de Fattibase para fundir uma quantidade suficiente desse produto. Nesse caso, como será preparado material para oito supositórios e usado um molde-padrão para supositórios retal com cavidade de 2 mL, um excesso de Fattibase, ou seja, 14,24 g, deve ser levado à fusão:

Fattibase tem uma densidade relativa de 0,89 a 37°C (10).

$$8 \text{ sup.} \times 2 \text{ mL/sup.} \times 0,89 \text{ g/mL} = 14,24 \text{ g de Fattibase, como quantidade mínima necessária}$$

No procedimento a seguir, 20 g de Fattibase são fundidos.

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Vista um jaleco de laboratório limpo e use luvas descartáveis.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Abra o molde de supositório retal e lubrifique o seu interior com um pouco de óleo vegetal. Remonte o molde. Esvazie o conteúdo de oito cápsulas de indometacina de 25 mg e coloque o pó em um pequeno béquer. Pese aproximadamente 20 g de Fattibase, ponha em um béquer ou cadinho limpo e leve à fusão em banho-maria a 50 a 53°C. Adicione cerca de um terço da Fattibase fundida ao pó contendo a indometacina no béquer, agitando para misturar. Pode ser necessário agitar até a mistura ficar perto do ponto de solidificação, para que o conteúdo das cápsulas contendo o fármaco permaneça suspenso e forme uma mistura homogênea. Verifique e registre a temperatura de fusão, 48°C. Verta a mistura no fundo de oito ou menos cavidades do molde. Se necessário, reaqueça a mistura e acrescente mais Fattibase para que toda a mistura contendo a indometacina possa ser vertida nas cavidades do molde. Preencha oito cavidades com mais Fattibase, que está na mesma temperatura que foi registrada para a mistura de indometacina e Fattibase. Deixe os supositórios solidificarem e então coloque o molde no refrigerador para terminar a solidificação. Raspe e remova o excesso de Fattibase do topo do molde com uma lâmina. Retire os oito supositórios das cavidades e leve-os novamente à fusão. Agite a mistura para que fique homogênea. Quando o material fundido atingir a temperatura registrada de 48°C, verta a mistura outra vez em seis ou sete cavidades. Como anteriormente, deixe os supositórios solidificarem e coloque o molde no refrigerador durante 15 a 20 minutos para endurecer. Retire o excesso de material do topo do molde com uma lâmina e remova os supositórios. Selecione os seis melhores; pese cada um e registre os pesos. Embale cada supositório em papel alumínio e dispense em um recipiente fechado, resistente à luz.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: Os supositórios apresentam cor branco-opaca com superfície lisa.

CONTROLE DE QUALIDADE: pese e registre o peso de cada supositório; o peso médio deve estar próximo do valor estimado de 1,78 g para supositórios de 2 mL preparados a partir de uma base com densidade relativa de 0,89. A temperatura do material fundido no momento de vertê-lo no molde foi registrada como sendo 48°C.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Billy Butterfield, Farmacêutico

VERIFICADO POR: Robert Schwartz, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DE PREPARAÇÃO: Supositórios Retais de Indometacina 25 mg
QUANTIDADE: 6 (mais 2 extras) **DATA DA PREPARAÇÃO:** dia/mês/ano **PRAZO DE VALIDADE:** dia/mês/ano
REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SP001 **NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO:** 123903

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Cápsulas de indometacina 25 mg	8 × cápsulas de 25 mg	BJF Generics SP3111	mês/ano	bjf	bb
Fattibase	qs	Paddock Labs SP3112	mês/ano	bjf	bb

CONTROLE DE QUALIDADE: os supositórios apresentam cor branco-opaca e superfície lisa. Cada unidade foi pesada e apresentaram os valores registrados a seguir.

1,786 g	1,779 g	1,792 g	1,796 g	1,764 g	1,777g	$\bar{X} = 1,782 \text{ g}$
---------	---------	---------	---------	---------	--------	-----------------------------

Peso de 1 mL de água purificada a 25°C = 0,989 g

O peso médio encontrado é 1,782 g, estando muito próximo do peso estimado de 1,78 g para supositórios de 2 mL preparados com uma base cuja densidade relativa é 0,89. A temperatura do material fundido ao verter a mistura foi de 48°C.

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123903

Bonnie Toehouse

Farmacêutico: BB

Data: 00/00/00

Dr. Ozzie Wurtz

Inserir um supositório no reto na hora de dormir para tratamento da artrite.

Supositórios Retais de 25 mg de Indometacina

Produto manipulado

Quantidade: 6 supositórios

Reutilização da prescrição: 3

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: para uso retal. Armazene no refrigerador. Pode provocar sonolência e tontura. Mantenha fora do alcance de crianças. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Toehouse. Sou seu farmacêutico, Billy Butterfield. Você tem alergia a medicamentos? Está usando algum outro medicamento? O que Dr. Wurtz falou sobre esses supositórios? Eles contêm indometacina para o tratamento da sua artrite. Eles foram formulados especialmente para a Sra. com uma base não irritante, que esperamos que seja mais confortável para o uso. Eles também possuem a concentração exata, assim não terá que cortá-los ao meio. Você deve retirar da embalagem e inserir uma unidade pelo reto na hora de dormir. Sei que a Sra. tem usado supositórios. Quer fazer alguma pergunta sobre como usá-los? Como eu falei, eles são supositórios

personalizados e podemos fazer alterações na fórmula se você achar que eles não estão ajudando no controle da artrite; por favor, avise ao Dr. Wurtz ou a mim se tiver algum problema. Como é de seu conhecimento, você deve usar os supositórios e as cápsulas de indometacina com regularidade para reduzir a dor e a inflamação nas suas articulações. Você já sentiu algum efeito colateral com indometacina, como tontura, sonolência ou desconforto no estômago ou no intestino? Se a Sra. apresentar urticária, dificuldade para respirar, aperto no peito ou qualquer reação incomum, incluindo dores de cabeça e erupção cutânea, avise seu médico imediatamente, pois tais sintomas podem indicar um efeito colateral raro, mas muito sério. Mantenha os supositórios no refrigerador e longe do alcance de crianças. Descarte o medicamento não usado após seis meses (ou a regra de 25%). A prescrição pode ser reutilizada três vezes. Como eles foram preparados especialmente na nossa farmácia, peço que você avise com antecedência quando precisar de mais supositórios; assim, eles estarão prontos quando precisar. Quer fazer alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 31.2

CASO: Joseph Draheim é uma criança de 3 anos, 16,6 kg, 1 m, com diagnóstico de laringotraqueobronquite viral (crupe viral). Ele tem febre, respiração ruidosa e a tosse típica dessa doença. Embora a crupe viral seja autolimitante e quase sempre desapareça dentro de alguns dias, mesmo sem tratamento, a tosse e a respiração com chiado são um problema para a criança e os pais; é assustador e ninguém consegue descansar até os sintomas desaparecerem. O tratamento de suporte é apropriado e os corticosteroides sistêmicos podem ser usados para aliviar o edema da inflamação e o estreitamento das vias aéreas que provoca a respiração ruidosa e a tosse rouca. A terapia usual é dexametasona, 0,6 mg/kg em dose única (11). O Dr. Hokey pediu ao farmacêutico Bobby Schwartz que preparasse dexametasona na forma de supositório, pois o elixir encontrado no comércio possui uma concentração de 0,5 mg/5 mL, o que fornece um volume muito grande (100 mL) para Joseph consumir, enquanto a solução oral concentrada (0,5 mg/ 0,5 mL) fornece um volume razoável (10 mL); o teor de álcool é muito elevado (30%) para essa criança.* A injeção IM seria outra alternativa, mas Dr. Hokey e mãe da criança querem evitar dar uma “picada”. Preparar sachês (envelope) ao triturar uma quantidade adequada de comprimidos de dexametasona e misturar o pó fino com a comida é uma alternativa razoável ao supositório.

*O American Academy of Pediatrics Committee on Drugs recomenda que a quantidade de etanol contida em uma dose única de um medicamento não deve gerar uma concentração sanguínea maior que 25 mg/100 mL. Seu artigo publicado, “Ethanol in Liquid Preparations Intended for Children”, fornece equações e tabelas de valores que permitem aos médicos e farmacêuticos calcular os volumes e concentrações de preparações contendo álcool que resultarão em concentrações sanguíneas seguras para crianças. A equação usada é:

$$\text{Dose (D)} = \text{Concentração plasmática (Cp)} \times \text{Volume de distribuição (Vd)}$$

em que D é a quantidade de álcool em mg, C_p é a concentração sanguínea de etanol de 250 mg/L e V_d é 0,6 L/kg \times do peso corporal do paciente (em kg) (12).

Para nosso paciente, D é calculado:

$$\left(\frac{250 \text{ mg}}{\text{L}}\right) \left(\frac{0,6 \text{ L}}{\text{kg}}\right) \left(\frac{\text{kg}}{2,2 \text{ lb}}\right) \left(\frac{37 \text{ lb}}{1}\right) = 2.523 \text{ mg de etanol}$$

Usando o valor de $d_4^{20} = 0,789 \text{ g/mL}$ para etanol absoluto, isso equivale a 3,2 mL de etanol. A dose de dexametasona para nosso paciente é 10 mL, com uma concentração de etanol igual a 30% que fornece 3 mL de etanol absoluto, o que está muito perto do volume máximo permitido de 3,2 mL.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123906

NOME: *Joseph Draheim*

DATA: *00/00/00*

ENDEREÇO: *Círculo San Francisco, 623*

R

Dexametasona 10 mg
Manteiga de cacau qs

Dispensar: 1 sup.

Posologia: inserir um supositório no reto para tratar os sintomas do crupe

B. Schwartz 00/00/00

Reutilização de prescrição: *NR*

Dr. *Hokey*

DEA Nº: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Supositórios Retais de Dexametasona 10 mg (como Fosfato Dissódico de Dexametasona)

QUANTIDADE: 6 (mais 2 para perdas na manipulação)

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SP002

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Corticosteroide

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Retal

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação de dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Dexametasona como Fosfato Dissódico de Dexametasona	80 mg de dexametasona como 104 mg de Fos Na Dex	Pó branco cristalino	0,5 g/mL em água; pouco sol. em álcool	0,6 mg/kg 1×	0,6 mg/kg 1×	Agente anti-inflamatório
Manteiga de cacau	7,896 g	Sólido mole, amarelo claro	Insol. em água, pouco sol. em álcool	—	—	Base veículo

COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE: A dexametasona e seus sais são sensíveis ao calor (13), assim, serão preparados supositórios por rolamento manual. O fármaco original, dexametasona, é hidrofóbico e praticamente insolúvel em água, mas o sal fosfato dissódico é solúvel em água (13). Como resultado, a dexametasona livre tem liberação e absorção ruim e variável a partir da manteiga de cacau lipofílica, enquanto a liberação do sal solúvel dessa base deve ser mais satisfatória e, portanto, esse sal será usado. Como a dose é baseada na quantidade de dexametasona livre, deve-se fazer o cálculo para determinar a quantidade equivalente da forma sal. É uma formulação não aquosa, não sendo necessário adicionar conservante.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: É recomendado acondicionar a dexametasona em recipientes fechados, protegidos da luz (13). Os supositórios de manteiga de cacau devem ser guardados à temperatura ambiente controlada ou em local fresco. Acondicione os supositórios em frasco fechado, âmbar e rotule com aviso de que o frasco deve ser armazenado no refrigerador.

PRAZO DE VALIDADE: Esses supositórios são uma formulação sólida preparada a partir de ingredientes USP; o prazo de validade recomendado no Capítulo <795> da USP para tais preparações manipuladas é de seis meses (7).

CÁLCULOS

Dose/concentração:

A dose pediátrica de dexametasona para crupe é de 0,6 mg/kg administrada em uma dose. O paciente tem um peso corporal de 16,8 kg (37 lb).

$$\text{Peso corporal (em kg): } \frac{37 \text{ lb}}{2,2 \text{ lb/kg}} = 16,8 \text{ kg}$$

Dose de dexametasona (em mg): $0,6 \text{ mg/kg} \times 16,8 \text{ kg} = 10 \text{ mg}$

O ingrediente ativo a ser usado é fosfato dissódico de dexametasona (PM = 516). A quantidade desse sal equivalente a 10 mg de dexametasona (PM = 392) é calculada:

$$\frac{392 \text{ mg de dexametasona}}{516 \text{ mg de dexametasona} - \text{NaPO}_4} = \frac{10 \text{ mg de dexametasona}}{x \text{ mg de dexametasona} - \text{NaPO}_4}; x = 13 \text{ mg de dexametasona} - \text{NaPO}_4$$

Quantidade de ingredientes

Embora seja necessário apenas um supositório para essa prescrição, um pequeno lote pode ser produzido e armazenado na farmácia para futuras prescrições. Um prazo de validade de seis meses será estabelecido para esse estoque.

Os supositórios são preparados por rolamento manual. Seu peso será de 1 g uma vez que eles são indicados para uma criança de 3 anos.

Peso total para oito supositórios:

$$1 \text{ g/sup.} \times 8 \text{ supositórios} = 8 \text{ g}$$

quantidade (em mg) de fosfato dissódico de dexametasona para oito supositórios:

$$13 \text{ mg/sup.} \times 8 \text{ supositórios} = 104 \text{ mg}$$

O fosfato dissódico de dexametasona está disponível como pó puro. O peso (em g) de manteiga de cacau para oito supositórios:

$$8 \text{ g} - 0,104 \text{ g de fosfato dissódico de dexametasona} = 7,896 \text{ g}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco limpo de laboratório e use luvas descartáveis. Evite inalar o fosfato dissódico de dexametasona.

EQUIPAMENTOS: Todas as pesagens são realizadas em uma balança eletrônica.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 104 mg de fosfato dissódico de dexametasona e transfira para um gral de vidro. Pese 7,896 g de manteiga de cacau. Adicione uma pequena quantidade da manteiga de cacau finamente ralada à dexametasona e triture bem. Acrescente o restante por diluição geométrica e triture bem para formar uma massa plástica. Remova-a do gral e coloque-a em um pedaço de papel-filtro branco e limpo. Amasse o material para formar uma massa plástica. Transfira a massa para uma pedra de pomada e, usando um pilulador limpo, role-a na forma de tubo cilíndrico um pouco maior que 6 polegadas. Usando

uma lâmina limpa, elimine as extremidades irregulares e então corte o material em seis porções iguais. Forme uma ponta em um dos lados e pese cada pedaço (cada um deve estar em torno de $1\text{ g} \pm 10\%$). Elimine o excesso com uma lâmina. Coloque cada um dos supositório em saco plástico com fechamento zíper. Dispense uma unidade em um frasco âmbar com tampa à prova de crianças. Coloque os outros supositórios em recipientes similares e rotule adequadamente (nome do fármaco e quantidade, data da manipulação e número de controle) e armazene no refrigerador.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: Os supositórios apresentam forma cilíndrica de cor amarelo-clara, com uma das extremidades cônica.

CONTROLE DE QUALIDADE: Pese e registre o peso de cada supositório. Cada um deve pesar $1\text{ g} \pm 10\%$.

FÓRMULA-PADRÃO PREPARADA POR: Bobby J. Schwartz, Farmacêutica

VERIFICADO POR: Robert W. Schwartz, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Supositórios Retais de Dexametasona 10 mg (como Fosfato Dissódico de Dexametasona)

QUANTIDADE: 6 (mais 2 para perdas na manipulação)

DATA DE PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SP002

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123906

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Dexametasona como Fosfato Dissódico de Dexametasona	80 mg de dexametasona como 104 mg de Fosfato Dissódico de Dexametasona	JET Labs SP3121	mês/ano	bjf	bs
Manteiga de cacau	7,896 g	JET Labs SP3122	mês/ano	bjf	bs

CONTROLE DE QUALIDADE: os supositórios apresentam forma cilíndrica e cor amarelo-clara com uma das extremidades cônica. Cada unidade mede aproximadamente 2 cm, e o peso de cada um foi registrado na tabela a seguir. Todos estavam dentro da tolerância de $1\text{ g} \pm 10\%$.

1,086 g	1,058 g	0,972 g	0,996 g	1,064 g	1,077 g	$\bar{X} = 1,042\text{ g}$
---------	---------	---------	---------	---------	---------	----------------------------

RÓTULO

		
FARMÁCIA PRÁTICA		
RUA DOS PAPÉIS, 425		
TRITURADOR, CEP 53706		
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210		
R 123906	Farmacêutico: BS	Data: 00/00/00
Joseph Draheim		Dr. Hokey
Inserir um supositório no reto para crupe.		
Supositórios Retais de Dexametasona de 10 mg (como Fosfato Dissódico de Dexametasona)		
Produto manipulado	Quantidade: 1 supositório	
Reutilização da prescrição: Não	Descartar após: fornecer a data	

Rótulos auxiliares: para uso retal. Armazenar sob refrigeração. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Draheim, sou Bobby Schhwartz, o farmacêutico que preparou o medicamento de Joseph. Ele tem alergia a medicamentos? Está usando algum outro medicamento? O que Dr. Hokey falou para você sobre medicamento e como usá-lo? É um supositório de dexametasona para tratar a inflamação e o inchaço da garganta de Joe, que estão provocando tosse e respiração ruidosa. Para usá-lo, desembale o supositório e insira no reto; segure-o por alguns minutos para que funda. A Sra. já usou supositórios? Aqui está um folheto que tem dicas úteis sobre a administração dos supositórios (ver Figura 31.3). Joe só precisa de uma dose, devendo melhorar em 1 a 3 dias. Se ele não sentir alívio ou se sua condição não melhorar dentro de alguns dias, procure Dr. Hokey. Esses supositórios são sensíveis ao calor e fundem a 28°C, por isso, se você não administrar imediatamente, armazene em local fresco ou no refrigerador e fora do alcance de crianças. O Dr. Hokey não autorizou reutilizar a prescrição, mas como eu disse, você não deve precisar de mais medicação para tratar essa condição. Joe deve melhorar em breve. A Sra. quer fazer alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 31.3



CASO: Rod Robinson é um paciente de 72 anos, 76,5 kg, 1,70 m de altura, com diagnóstico de câncer de próstata com metástase. Até o momento, sua dor estava sendo controlada por uma associação de medicamentos, incluindo oxicodona 5 mg oral com paracetamol 325 mg, adesivos de fentanil e, mais recentemente, hidromorfona oral 4 a 6 mg, de 3 em 3 horas. Agora, o Sr. Robinson não está sendo mais capaz de engolir seus medicamentos. Dr. Paque quer controlar a doença o máximo possível com os adesivos transdermicos de fentanil, evitando a terapia parenteral (IM ou IV). Dr. Paque gostaria de trocar a hidromorfona do Sr. Robinson por supositórios retais de 6 mg, de 3 em 3 horas, para dor. Como o medicamento está disponível apenas na dose de 3 mg, a farmacêutica Jean Jones concordou em manipular supositórios de 6 mg de hidromorfona para o paciente.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706
TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335

R # 123932

NOME: *Rod Robinson*

DATA: *00/00/00*

ENDEREÇO: *Caminho Campfire, 312*

R

Hidromorfona HCl
Fattibase

6 mg
qs

#6 supositórios

Jean Jones 00/00/00

Posologia: inserir um supositório, de 3 em 3 horas, para dor

Reutilização de prescrição: *nenhum*

Dr. *Henry Paque*

DEA N°: *AP3296577*

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Supositórios Retais de Hidromorfona HCl 6 mg

QUANTIDADE: 6 (mais 2 para perda na manipulação)

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: SP003

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Analgésico narcótico

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Retal

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação de dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Hidromorfona HCl	120 mg, pesados, 48 mg usados	Pó branco	1 g/3 mL de água	6 mg retal 3/3h	3 a 6 mg retal 3/3 h	Analgésico narcótico
Sílica gel	240 mg pesados, 96 mg usados	Pó branco, fino, granular	Insol. em água e álcool	—	—	Diluyente, agente suspensor, desintegrante
Fattibase	15,2 g	Sólido mole branco	Imisc. em água e álcool	—	—	Base veículo

COMPATIBILIDADE E ESTABILIDADE: Embora não seja um produto oficial USP, supositórios industrializados de Hidromorfona HCl estão disponíveis; esses são preparados com manteiga de cacau e dióxido de silício (14). A estrutura química da hidromorfona (com um grupo fenólico) indica que ela está sujeita à oxidação, e as soluções aquosas industrializadas do fármaco contêm antioxidantes e agentes quelantes. Parece que o fármaco é bem estável, pois está disponível no comércio

como solução aquosa. Nessa formulação, a hidromorfona HCl está em uma base não aquosa e inerte, a Fattibase, e deve ser compatível e estável. É uma formulação não aquosa, não sendo necessário adicionar conservante.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia USP para comprimidos de Hidromorfona HCl recomenda armazenar em recipientes fechados, protegidos da luz (6); assim, dispense os supositórios em um frasco âmbar fechado. A Fattibase tem um ponto de fusão de 32 a 34°C, e o seu fabricante recomenda armazená-la no refrigerador.

PRAZO DE VALIDADE: Esses supositórios são uma forma farmacêutica sólida não aquosa preparada com um ingrediente USP, então use o prazo de validade recomendado no Capítulo <795> da USP: seis meses (7).

CÁLCULOS

Dose/concentração: Dose conforme o uso indicado.

Quantidade de ingredientes: Quantidade para oito supositórios, incluindo dois extras. O método usa a fusão com um molde calibrado.

Determine o peso médio do supositório de Fattibase:

Em um banho-maria morno, aqueça a Fattibase a aproximadamente 50 a 53°C para fundi-la completamente. Remova o recipiente do banho-maria e resfrie a base a 48°C, anote esta temperatura. Coloque a Fattibase pura em cinco cavidades do molde. Deixe-a solidificar, e então retire o excesso e remova os supositórios. Pese os supositórios individualmente em balança digital (ver os pesos registrados aqui). Calcule o peso médio de Fattibase por cavidade:

Supositório 1	1,911 g
Supositório 2	1,918 g
Supositório 3	1,923 g
Supositório 4	1,903 g
Supositório 5	<u>1,934 g</u>
	9,589 g

Peso médio por supositório:

$$9,589 \text{ g de Fattibase} / 5 \text{ supositórios} = 1,918 \text{ g de Fattibase/supositório}$$

Peso de hidromorfona HCl (em mg): $6 \text{ mg/supositório} \times 8 \text{ supositórios} = 48 \text{ mg}$

A quantidade está abaixo da QMP para uma balança de torção Classe III; assim, uma diluição e uma alíquota devem ser realizadas. A Hidromorfona HCl é uma substância controlada, então a quantidade mínima deve ser pesada, 120 mg. A sílica gel deve ser usada como diluente de maneira que ela possa servir como agente suspensor e dispersante. Uma quantidade adequada de sílica gel seria 240 mg.

Quantidade total da diluição:

$$120 \text{ mg de hidromorfona} + 240 \text{ mg de sílica gel} = 360 \text{ mg de diluição}$$

Quantidade de diluição que terá 48 mg de hidromorfona HCl:

$$\frac{120 \text{ mg de hidromorfona}}{360 \text{ mg de diluição}} = \frac{48 \text{ mg de hidromorfona}}{x \text{ mg de diluição}}; x = 144 \text{ mg de diluição}$$

Peso de Fattibase para oito supositórios:

Nota: Como a quantidade da diluição hidromorfona HCl-sílica gel é pequena em comparação ao peso da base (18 mg em 2 g), qualquer diferença no deslocamento por grama é desprezível. Portanto, o uso do FD e o método de dupla fusão não são necessários.

Multiplique o peso médio por cavidade pelo número de supositórios desejados e subtraia do peso da alíquota de hidromorfona HCl. O resultado é a quantidade de Fattibase necessária para a preparação.

Peso total para oito supositórios:

$$8 \text{ supositórios} \times 1,918 \text{ g/supositório} = 15,344 \text{ g}$$

Peso de Fattibase para oito supositórios:

$$15,344 \text{ g} - 0,144 \text{ g de alíquota de hidromorfona} = 15,2 \text{ g}$$

Como a hidromorfona HCl é uma substância controlada da lista CII (correspondente a lista A-I, conforme Portaria nº 344/1998 da Anvisa), é necessário ter um valor exato do fármaco pesado, dispensado e descartado ao preparar material extra para compensar as perdas durante a manipulação:

Quantidade pesada: 120 mg

Quantidade dispensada: 36 mg

Quantidade descartada: 84 mg

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisite as fichas de segurança de todos os componentes. Vista um jaleco limpo de laboratório e use luvas descartáveis.

EQUIPAMENTOS: Molde de alumínio para supositório; todas as pesagens são realizadas em uma balança de torção Classe III.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Abra o molde de supositório retal e lubrifique o seu interior um pouco de óleo vegetal. Remonte o molde. Pese 120 mg de hidromorfona HCl e 240 mg de sílica gel. Coloque a primeira em um gral e adicione a segunda usando diluição geométrica. Pese 144 mg dessa mistura e coloque em um béquer. Pese 15,2 g de Fattibase raspada. Ponha o béquer com a alíquota de hidromorfona em banho-maria e adicione a Fattibase raspada ao béquer aos poucos, fundindo a cada adição. Quando toda a base for adicionada, agite para misturar e continue até que a mistura esteja a 50°C e seja uniforme. Remova o recipiente do material fundido do banho-maria e agite a mistura até alcançar a temperatura de 48°C. Verta o produto fundido em sete cavidades do molde, com um pequeno excesso. Deixe a mistura solidificar à temperatura ambiente e, então, coloque o molde no refrigerador para endurecer. Após, raspe o excesso de material do topo do molde com uma lâmina. Remova os supositórios das cavidades do molde. Selecione os seis melhores supositórios, pese e registre o peso de cada um como medida de controle de qualidade. Coloque cada unidade em um saco de polietileno com fechamento zíper. Dispense em um frasco âmbar com lacre à prova de crianças.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: Os supositórios apresentam cor branco-opaca e superfície lisa.

CONTROLE DE QUALIDADE: Pese e registre o peso de cada supositório; o peso deve ser próximo ao peso obtido na calibração do molde 1,918 g. Registre a temperatura do material fundido ao vertê-lo (deve ser aproximadamente 48°C).

FÓRMULA PADRÃO PREPARADA POR: Jean Jones, Farmacêutico

VERIFICADO POR: Robert Schwartz, RPh

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Robinson, sou sua farmacêutica, Jean Jones. O Sr. Robinson é alérgico a algum medicamento? Eu sei que ele está usando vários medicamentos. A Sra. poderia me dizer quais ele está tomando atualmente; quero ter certeza de que esses supositórios não interagem nem interferem com nenhum outro medicamento. O que Dr. Paque falou sobre o medicamento? São supositórios de hidromorfona e eles devem agir de forma similar aos comprimidos orais que o paciente estava usando até pouco tempo. Eles devem aliviar a dor. Como ocorre com outros medicamentos para dor, esse fármaco geralmente provoca sono, por isso não fique assustada se ele ficar sonolento. Vendo pelo lado positivo, esse medicamento vai ajudá-lo a dormir, entretanto, queremos que ele se sinta confortável e ativo enquanto estiver acordado. Outros medicamentos, de venda livre ou não, que provocam sonolência potencializarão esse efeito; por isso, pergunte ao Dr. Paque ou a mim antes de administrar outro medicamento desse tipo. Por exemplo, se a Sra. tem algum comprimido de hidromorfona ou adesivos transdérmicos de fentanil, não deve usá-los com esses supositórios, exceto se você consultar Dr. Paque. Fármacos desse tipo podem provocar desconforto gástrico, mesmo usado por via retal. Se isso acontecer, avise Dr. Paque. Para administrar uma dose, desembale e insira um supositório pelo reto, podendo repetir a cada três horas se ele sentir dor. A Sra. já administrou supositórios antes? Estou enviando um folheto com instruções úteis (ver Figura 31.3). Não exceda a dose prescrita, se eles não controlarem a dor do Sr. Robinson por três horas, avise o seu médico. Armazene-os em refrigerador e fora do alcance de crianças. Descarte o medicamento não usado após seis meses (data fornecida) e tenha certeza de remover o rótulo de identificação do recipiente primeiro. O Dr. Paque não autorizou reutilizar a prescrição, pois quer ter certeza de que a dor do Sr. Robinson está controlada, então, quando a Sra. precisar de mais medicamento fale com ele ou comigo. Como esses supositórios foram preparados especialmente em nossa farmácia para o paciente, seria melhor avisar-nos com antecedência quando o medicamento estiver terminando. A Sra. tem alguma pergunta?

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter <1151>. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 622–623.
2. Marshall K, Foster TS, Carlin HS, Williams RL. Development of a compendial taxonomy and glossary for pharmaceutical dosage forms. Pharmacopeial forum. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2003; 29(5).
3. Plaxco Jr JM. Suppositories. In: King RE, ed. Dispensing of medications, 9th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 93.
4. Yamazaki M, Soichi I, Sasaki N, et al. Comparison of three test methods for suppositories. Pharmacopeial forum. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1991; Sept–Oct; 2427–2437.
5. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceuticals, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 229.
6. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP monographs. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007.
7. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter <795>. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 316–317.
8. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. Chemical Stability of Pharmaceuticals, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 509–516.
9. Physicians' Desk Reference, 58th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR, 2004; 2000.
10. Fattibase™ Product Data Sheet. Paddock Laboratories, Minneapolis, MN.
11. Blanchard N. Pediatric infectious diseases. In: Koda-Kimble MA, Young LY, eds. Applied therapeutics, 7th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 94.18.
12. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Ethanol in liquid preparations intended for children. Pediatrics 1984; 73: 405–407.
13. Trissel LA. Trissel's stability of compounded formulations, 3rd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 135–138.
14. Physicians' Desk Reference, 58th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR, 2004; 446–450.

Parte VI



Formas Farmacêuticas Estéreis e sua Preparação

Princípios Gerais da Manipulação de Formas Farmacêuticas Estéreis

Gordon S. Sacks, PharmD, BCNSP

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Introdução

Definições

Treinamento, avaliação e responsabilidades da equipe em habilidades de manipulação asséptica

Níveis de risco de contaminação microbiana por produtos estéreis manipulados (PEMs)

Considerações sobre produtos estéreis manipulados (PEMs)

Verificação da exatidão e esterilidade da manipulação

Qualidade e controle ambiental

Sugestões de procedimentos operacionais padrões (POPs)

Verificação dos equipamentos automáticos para manipulação de nutrição parenteral

Verificações e testes para liberação da preparação acabada

Armazenamento e prazo de validade

Manutenção de esterilidade, pureza e estabilidade de PEMs dispensados e distribuídos

Treinamento do paciente ou do cuidador

Monitoramento do paciente e relatos de efeitos adversos

Programa de garantia da qualidade

I. INTRODUÇÃO

A principal responsabilidade do farmacêutico é garantir a obtenção de uma forma farmacêutica estéril e segura. Preparar uma formulação exata, livre de microrganismos e partículas, é um componente essencial desse processo. Vários procedimentos foram descritos por organizações, como a USP e a American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), para auxiliar os farmacêuticos no cumprimento das especificações de produtos estéreis. Conforme foi descrito no Capítulo 12, a USP é uma organização privada, sem fins lucrativos, reconhecida pelo governo federal como um grupo oficial responsável por definir os padrões nacionais de pureza e segurança de fármacos. Recentemente, a USP se envolveu na publicação de padrões para a manipulação farmacêutica de preparações estéreis. Em 1º de janeiro de 2004, essa instituição adotou formalmente o Capítulo <797>, o primeiro capítulo oficial de cumprimento obrigatório pelas agências reguladoras sobre os procedimentos e as especificações para produtos estéreis manipulados (PEMs). Parte das mesmas informações foi publicada anteriormente como recomendações não obrigatórias, incluindo o Capítulo <1.206> da USP, que enfoca a

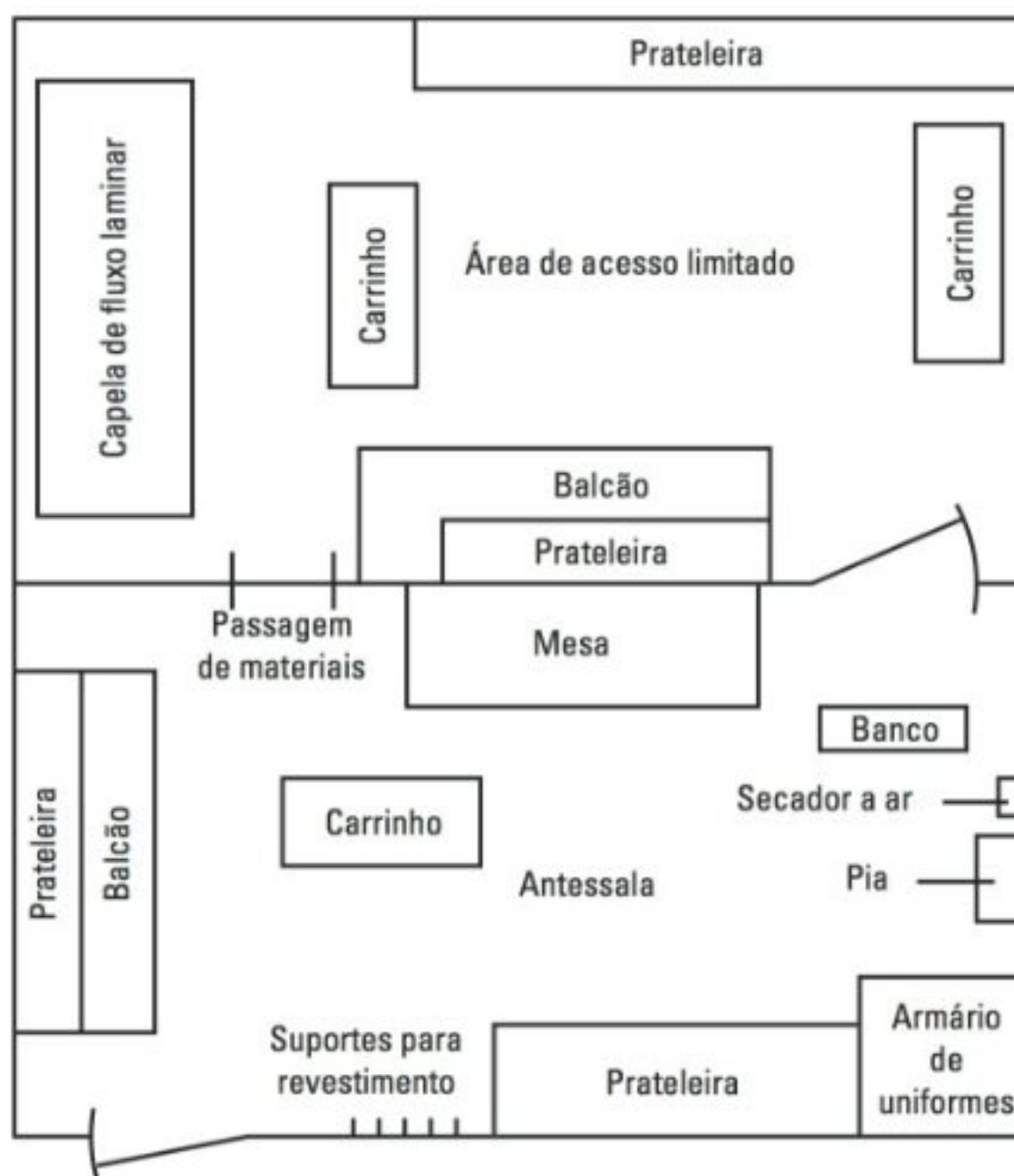
dispensação para cuidados caseiros, e *ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products*, que fornece padrões e procedimentos para a preparação de formas farmacêuticas estéreis em hospitais e instituições de saúde. A partir de 2005, o Capítulo <797> passou por uma grande revisão e, em dezembro de 2007, um novo documento mais abrangente foi publicado no *site* da USP na internet. Esses padrões revisados entraram em vigor em 1º de junho de 2008; eles foram publicados no *USP Pharmacists' Pharmacopeia 2008* e na *USP 32/NF 27* de 2009.

A seguir, é apresentado um resumo das diretrizes necessárias para uma preparação exata e segura de PEMs. Para uma discussão mais ampla sobre o assunto, consulte o Capítulo <797> da USP, que agora é considerado o padrão de prática para essa área da manipulação farmacêutica (1).

II.

DEFINIÇÕES

- A. Antessala:** é uma área adjacente à sala limpa, que embora tenha elevada qualidade, pode ser classificada em um grau de qualidade do ar menor que a da sala limpa. A antessala deve ser mantida conforme a Classe 8, ou superior, da International Organization for Standardization (ISO)* (ver Tabela 32.1 para a classificação da ISO). As atividades na antessala incluem a lavagem de mãos, vestuário e remoção de materiais das embalagens para uso na sala limpa. Caixas de papelão e outros materiais de embalagem não entram nas salas limpas, pois abri-los e manipulá-los introduz partículas no ambiente.



Exemplo de planta baixa de uma sala limpa e antessala.

- B. Prazo de validade:** a data a partir da qual um PEM não deve ser armazenado nem transportado. É determinada a partir da data em que o PEM foi preparado. A definição de prazo de validade no Capítulo <797> da USP também cita *USP General Notices* e o Capítulo 795, Manipulação farmacêutica – preparações não estéreis. O *General Notices* define prazo de validade como “a data após a qual um produto manipulado não pode mais ser usado” (2) (Ver Capítulo 4, Prazo de validade, para mais informações sobre o assunto).
- C. Cabine de segurança biológica (CSB):** local que fornece um ambiente para preparação asséptica de PEMs. Possui uma frente aberta e fluxo de ar vertical para dentro, que protege o trabalhador contra

*N. de T. A norma ISO 14644-1 cobre a classificação de limpeza do ar em salas limpas e ambientes controlados. A classificação de acordo com essa norma é feita conforme o número de partículas por metro cúbico por tamanho em microns. As populações de partículas consideradas para propósitos de classificação são aquelas que possuem distribuições cumulativas com base em limites de tamanho, que variam de 0,1 micron a 5 micron.

Tabela 32.1 Classificação ISO de partículas do ar na sala

Classe ISO	Nome da classe	Contagem de partículas	
	U.S. FS 209E	ISO (m ³)	FS 209E (pés ³)
3	Classe 1	35,2	1
4	Classe 10	352	10
5	Classe 100	3.520	100
6	Classe 1.000	35.200	1.000
7	Classe 10.000	352.000	10.000
8	Classe 100.000	3.520.000	100.000

Reimpressa com permissão a partir do Capítulo (797) da USP 32/NF 27. Rockville, MD. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2008: <http://www.usp.org/USPNF/pf/generalChapter797.html>, acessado em fevereiro de 2008; adaptada de Standard N° 209E, General Services Administration, Washington, DC, 20407 (11 de setembro de 1992) e ISO 14644-1:1999, Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness. For E.

a contaminação por fármacos perigosos, e um fluxo de ar de cima para baixo, previamente filtrado por um filtro de alta eficiência para partículas (HEPA), para proteção da preparação e do ambiente.

- D. Área controlada de acesso limitado (do inglês, *buffer area*):** ambiente ISO Classe 7, que aloja equipamentos e materiais usados na manipulação asséptica. Esses equipamentos incluem, mas não estão limitados a, capelas de fluxo laminar, cabines de segurança biológica ou isoladores para manipulação asséptica.
- E. Sala limpa:** sala projetada e mantida para atender as exigências quanto a uma classe específica de qualidade do ar em termos de número de partículas, tal como Classe 1.000 (Classe ISO 6) ou Classe 10.000 (Classe ISO 7). As salas limpas contêm capelas de fluxo laminar para evitar a contaminação dos produtos por partículas ou microrganismos à medida que eles são preparados ou processados.
- F. Isoladores de contenção para manipulação asséptica:** um isolador para manipulação asséptica destinado a proteger o trabalhador contra partículas de fármacos perigosos ou citotóxicos veiculadas pelo ar durante a manipulação ou processo de transferência de materiais. O ar deve passar primeiro através de um filtro HEPA de retenção microbiana antes da troca com o ambiente circundante. A exaustão do ar a partir do isolador deve ser adequadamente ventilada na instalação quando fármacos voláteis forem processados.
- G. Isolador para manipulação asséptica:** um isolador projetado para a manipulação e a transferência assépticas de produtos farmacêuticos. Um filtro HEPA deve ser usado em um isolador para troca de ar com o ambiente circundante. Algumas vezes, esses dispositivos são chamados de *isoladores de barreira*.
- H. Área crítica:** um ambiente ISO Classe 5 onde PEMs, recipientes e materiais de fechamento são processados.
- I. Local crítico:** qualquer superfície (p. ex., septo do frasco, acesso para injeção) ou abertura (p. ex., ampolas abertas, conectores da agulha) que está sob risco de contaminação por meio de contato direto com ar, umidade (p. ex., secreções orais) ou toque.
- J. Dispositivos para transferência entre frascos de sistema fechado:** sistemas de transferência de materiais entre frascos que não permitem o contato com o ar ou a exposição a substâncias perigosas do ambiente.
- K. Área de manipulação direta:** área crítica dentro de um ambiente principal ISO Classe 5 (ou seja, capela de fluxo laminar, isolador, cabine de segurança, etc), onde os locais críticos são expostos ao ar filtrado através de filtros HEPA, também conhecido como *primeiro ar*.
- L. Desinfetante:** um agente químico ou físico usado para eliminar patógenos perigosos. Esses agentes não necessariamente matam microrganismos ou esporos de fungos.
- M. Endotoxina:** um produto pirogênico presente nas paredes celulares das bactérias. Essas substâncias são lipopolissacarídeos que podem ser encontrados em qualquer lugar onde bactérias vivas ou mortas estão presentes. Como são moléculas grandes, não podem ser destruídas por meio de esterilização pelo calor úmido ou filtração, mas podem ser eliminados das vidrarias por esterilização por calor seco. A fonte mais comum de endotoxinas é a água, que apresenta contaminação bacteriana; a endotoxina pode permanecer após todas as bactérias serem removidas ou mortas. Quando uma solução contendo endotoxinas é injetada em um paciente, ela pode provocar febre e até morte.
- N. Primeiro ar:** refere-se ao ar que passou através do filtro HEPA unidirecional e está livre de contaminantes.
- O. Filtro HEPA:** filtro que fornece um ambiente HEPA (do inglês, *High Efficient Particulate Air*), que é um componente essencial das capelas de fluxo laminar horizontal e vertical e outras áreas de



Isolador para manipulação asséptica.

(Foto cortesia de Containment Technologies Group, Inc.)

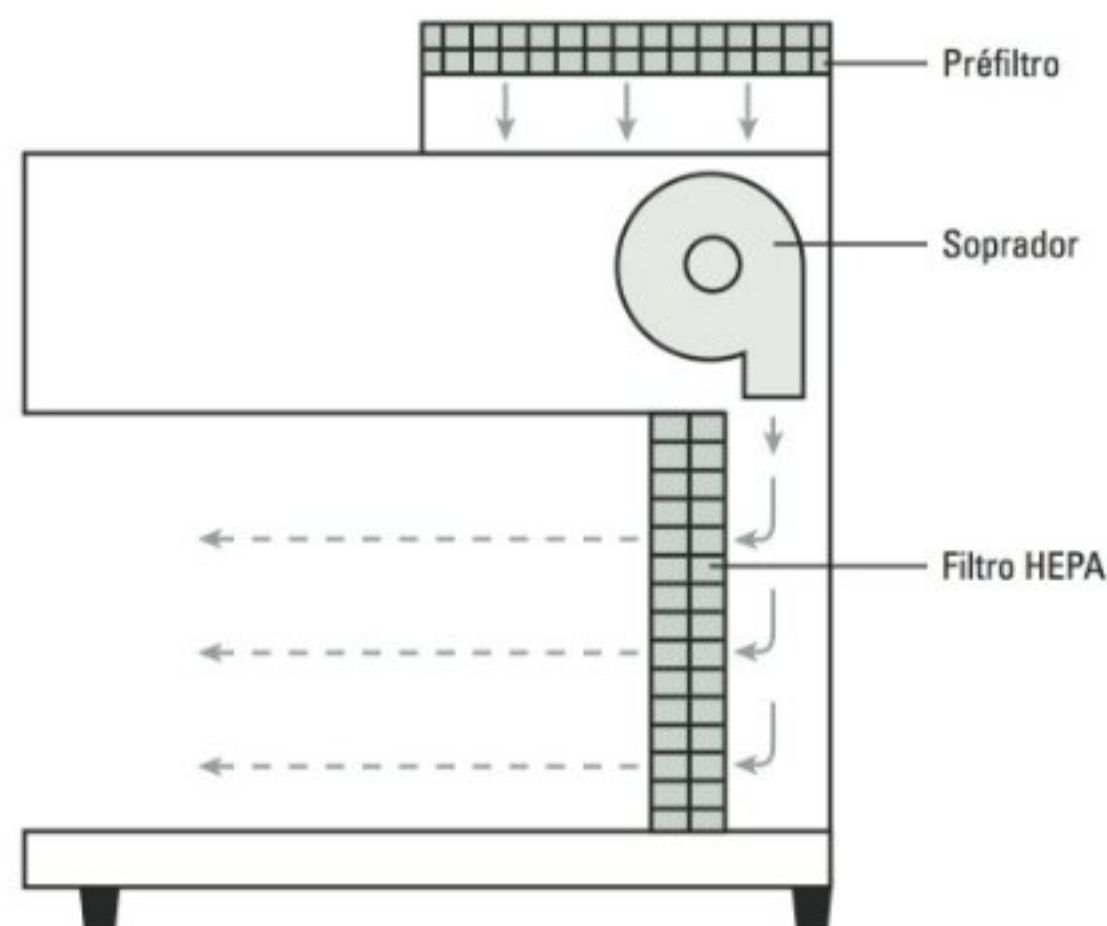
processamento asséptico. Por essa razão, os filtros HEPA são certificados para fornecer o ar que é filtrado com uma eficiência de retenção mínima de 99,97% para partículas de $0,3\ \mu\text{m}$.

- P. Capela de fluxo laminar:** são capelas contendo um ambiente com ar filtrado que varre a área de trabalho, fornecendo um ambiente asséptico. O ar regular da sala é aspirado através de um filtro para uma abertura de entrada para a capela; o ar então passa através de uma câmara onde o fluxo de ar é equalizado e então passa em um modelo de fluxo de ar paralelo unidirecional (fluxo laminar) através de um filtro HEPA. O ar é forçado a passar através do filtro HEPA sobre a área de trabalho em uma velocidade de 27 m/min (90 pés/min), que é suficiente para varrer a matéria particulada para fora do local de trabalho.

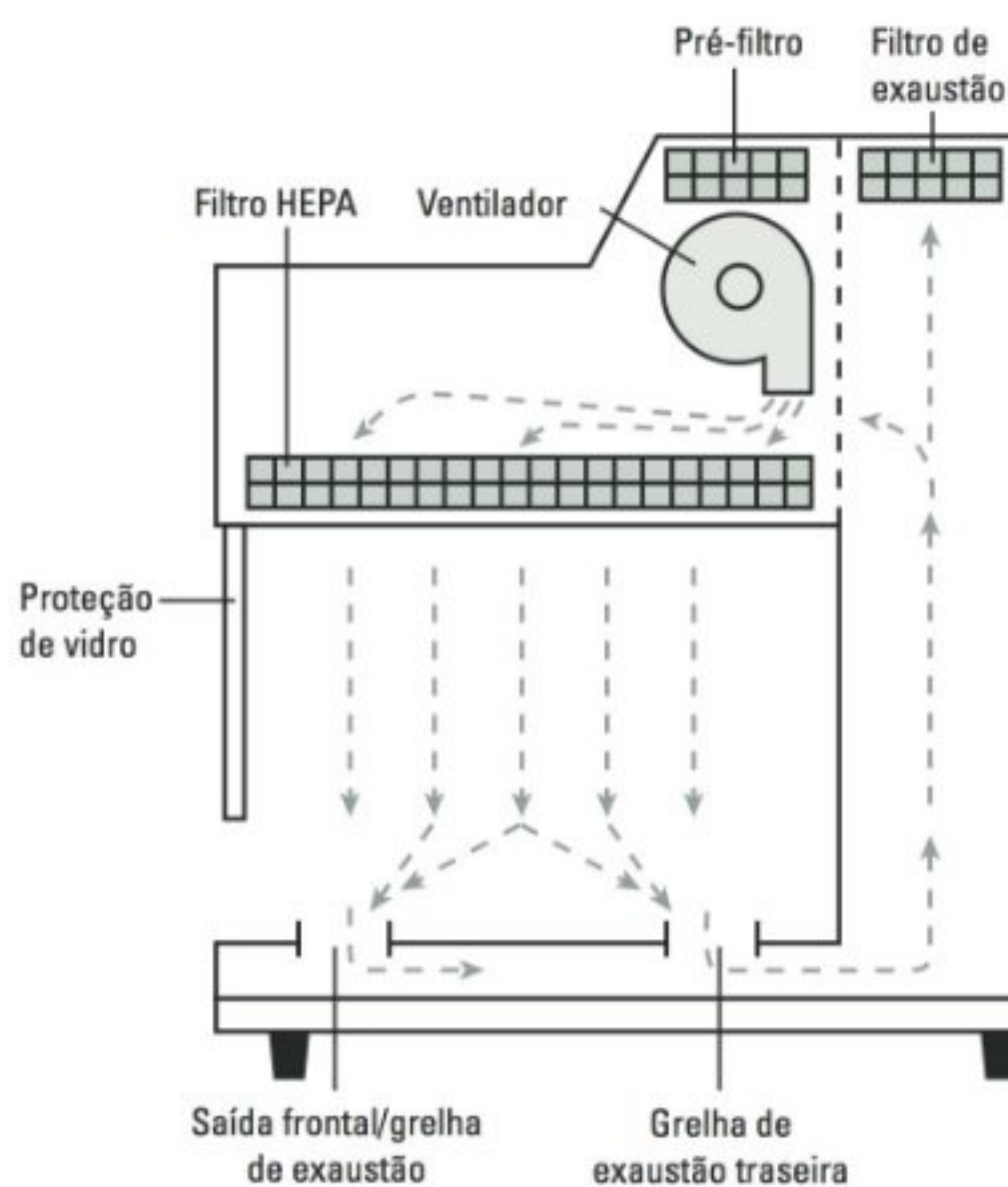
Na capela de fluxo **horizontal**, o filtro HEPA é localizado na parte posterior da superfície vertical do espaço da capela, e o fluxo de ar laminar sopra do filtro HEPA horizontalmente, atravessando a área de trabalho, diretamente para o trabalhador, que está posicionado na parte frontal da capela e está trabalhando na superfície da bancada.

Na capela de fluxo **vertical**, o filtro HEPA é localizado no topo da superfície horizontal do espaço da capela, e o fluxo de ar laminar sopra do filtro para baixo, em direção às grelhas de captação, localizadas ao longo das bordas frontais e posteriores da superfície de trabalho. As capelas de fluxo laminar vertical, também chamadas de **cabines de segurança biológica**, podem ser usadas para qualquer processo asséptico, mas elas são necessárias para o trabalho com fármacos citotóxicos e perigosos. Elas também têm uma proteção de vidro, que cobre parcialmente a sua parte frontal; essa proteção frontal transparente e o modelo de fluxo de ar vertical dentro da capela protegem o trabalhador contra contaminação por fármacos processados no seu interior.

- Q. Media fill:** procedimento em que o pessoal da manipulação de PEMs simula a preparação de um produto, usando um meio de cultura, como o meio digestão soja de caseína. A preparação simulada é então incubada para determinar se ocorreu contaminação durante o processo. O teste *media fill* tenta simular tão próximo quanto possível as condições ambientais e as relacionadas ao processo, assim como o nível de intensidade (p. ex., tempo de trabalho e número de transferências ou manipulações necessárias para obter uma preparação) de prática real; o teste deve ser representativo do maior risco que se pode experimentar em uma situação real.
- R. Frasco de dose múltipla:** um frasco com conservantes antimicrobianos contendo várias doses de uma preparação que será usada diversas vezes. Um prazo de validade de 28 dias (com base na data em que o recipiente é aberto ou perfurado pela primeira vez) é estabelecido para frascos de dose múltipla, a menos que um período menor seja especificado pelo fabricante.
- S. Sala de pressão negativa:** sala com pressão menor que as áreas adjacentes, que faz com que o fluxo de ar seja em direção à sala (3).



Capela de fluxo laminar horizontal.



Capela de fluxo laminar vertical.

- T. Acondicionamento a granel da farmácia** (do inglês, *pharmacy bulk package*): um recipiente que contém várias doses únicas de uma preparação estéril destinado apenas à administração parenteral ou à manipulação de misturas parenterais. A tampa desses recipientes deve ser perfurada apenas uma vez para transferência, e eles devem ser manipulados apenas na sala limpa. Os recipientes devem ser rotulados como “Acondicionamento a granel da farmácia – Não destinado para infusão direta” contêm informações sobre o uso seguro do produto e sobre o período no qual a preparação pode ser usada uma vez que a tampa tenha sido perfurada, considerando que tenha sido armazenada de acordo com as condições indicadas no rótulo.
- U. Equipamentos de controle da contaminação (do inglês, *primary engineering control*)**: dispositivo ou local ISO Classe 5 que fornece o ambiente adequado para a preparação de PEMs. Esses dispositivos incluem, mas não estão limitados a, capelas de fluxo laminar, cabines de segurança, isoladores para manipulação asséptica, isoladores de contenção.
- V. Preparação**: forma farmacêutica ou nutriente estéril ou não estéril que é manipulado em uma farmácia licenciada ou instalação de instituição de saúde de acordo com uma prescrição médica.

- W. Produto:** medicamento, forma farmacêutica ou nutriente comercialmente fabricado em uma instalação aprovada pela FDA. Tal produto foi avaliado pela FDA com relação à segurança e à eficácia; os rótulos e as informações do produto que o acompanham foram aprovados pela FDA.
- X. Sala de pressão positiva:** uma sala com pressão maior que as áreas adjacentes que faz com que o fluxo de ar seja para direcionado para *fora* da sala (3).
- Y. Pirogênio:** substância que induz febre no paciente.
- Z. Frasco de dose única:** frasco contendo uma preparação destinada para uso único e para administração parenteral apenas. Um exemplo é uma seringa pré-cheia.
- AA. Área de manipulação separada:** local separado (mas não um ambiente ISO Classe 7) contendo um equipamento de controle da contaminação ISO Classe 5, usado para a preparação de PEMs de baixo risco com prazo de validade de 12 horas ou menos.
- BB. Esterilidade:** a ausência de microrganismos viáveis. Visto que a esterilidade não pode ser confirmada com absoluta certeza, a probabilidade estatística é usada para descrevê-la.
- CC. Membranas esterilizantes:** membranas filtrantes que “retêm 100% de uma cultura de 10^7 microrganismos de uma linhagem de *Brevundimonas* (*Pseudomonas*) *diminuta* por centímetro quadrado de superfície sob uma pressão de não menos que 30 psi (2,0 bar). Essas membranas possuem porosidade nominal de 0,22 ou 0,2 μm ” (1).
- DD. Esterilização final:** procedimento letal realizado no fim do processo, quando um produto ou uma preparação encontra-se encerrado no seu recipiente final, com a finalidade de alcançar um nível de esterilidade de menos que 10^{-6} (i.e., a probabilidade de uma unidade não estéril é maior que uma em um milhão) (4).
- EE. Fluxo unidirecional:** fluxo de ar único e uniforme que varre a área de trabalho e fornece uma área para manipulação asséptica.

III.

TREINAMENTO, AVALIAÇÃO E RESPONSABILIDADES DA EQUIPE EM HABILIDADES DE MANIPULAÇÃO ASSÉPTICA

- A.** “A equipe da manipulação é responsável por garantir que os PEMs sejam identificados, medidos, diluídos e misturados de forma exata e sejam corretamente purificados, esterilizados, embalados, selados, rotulados, armazenados, dispensados e distribuídos” (1).
- B.** Os profissionais de saúde que supervisionam o pessoal da manipulação devem garantir que:
 - 1. A equipe seja adequadamente treinado e educado de forma adequada.
 - 2. Os ingredientes sejam corretamente identificados, em termos de qualidade e pureza.
 - 3. Os recipientes abertos ou parcialmente usados sejam armazenados de modo correto.
 - 4. As técnicas de esterilização específicas para PEMs sejam usadas.
 - 5. Os equipamentos e materiais para manipulação sejam mantidos limpos e em bom estado.
 - 6. Os PEMs sejam avaliados quanto ao potencial risco das substâncias adicionadas antes da dispensação e da administração.
 - 7. Materiais de acondicionamento adequados sejam usados para PEMs, para manter suas esterilidade e estabilidade.
 - 8. Os ambientes de manipulação mantenham a pureza ou a esterilidade dos PEMs.
 - 9. Os rótulos do PEM estejam exatos e completos.
 - 10. Os prazos de validade sejam válidos e baseados em critérios científicos ou por meio de ensaios.
 - 11. Os procedimentos de manipulação estejam em conformidade com os critérios estabelecidos.
 - 12. As deficiências na manipulação possam ser rapidamente identificadas e corrigidas.
 - 13. Os procedimentos de manipulação sejam separados da revisão da qualidade.
- C.** A equipe envolvida na preparação de PEMs deve ser treinada quanto à teoria da manipulação estéril e às habilidades práticas na execução de manipulações assépticas.
- D.** A equipe da manipulação deve inicialmente passar por um teste escrito e executar o teste *media fill* e, pelo menos uma vez ao ano, deve passar por condições de nível de risco baixo ou médio e, semestralmente, por condições de nível de risco elevado.
- E.** Se um funcionário da manipulação fracassar na prova escrita ou produzir uma colonização microbiológica nos frascos de teste *media fill*, o especialista em manipulação fará imediatamente novo treinamento e nova avaliação desse funcionário para corrigir todas as deficiências nas práticas assépticas.
- F. Limpeza e desinfecção das áreas de manipulação estéril**
 - 1. Comida, bebida e outros produtos similares não devem ser levados para as áreas onde estiverem presentes os ingredientes usados para a preparação de PEs. Isso inclui antessalas, áreas de isolamento e áreas de manipulação separadas.

2. As superfícies de capelas de fluxo laminar, cabines de segurança, ambientes de contenção e isoladores para manipulação asséptica devem ser limpas e desinfetadas no início de cada turno de trabalho, antes da preparação dos lotes, a cada 30 minutos durante períodos prolongados de manipulação e quando ocorrer uma grande contaminação da superfície, como um derramamento.
3. Quando não houver manipulação de PEs, o piso de todas as áreas ISO Classes 7 e 8 das áreas de acesso limitado e das antessalas deve ser limpo e desinfetado.
4. Os materiais de limpeza usados nas áreas de manipulação, como esfregões e esponjas, não devem soltar pelos e devem ser exclusivos para o uso nesses locais até o descarte.
5. Se for aceitável reutilizar materiais de limpeza específicos (p. ex., esfregões), com base nas recomendações do fabricante, devem ser desenvolvidos procedimentos que garantam a eficácia desses materiais, prevenindo a contaminação da área pelo uso repetido.
6. Um agente desinfetante adequado (p. ex., álcool isopropílico estéril [AIP]) deve ser usado para limpar os materiais e equipamentos da manipulação, quando removidos da caixa de transporte.
7. O AIP estéril deve permanecer nas superfícies de manipulação por pelo menos 30 segundos para permitir a completa desinfecção desses locais antes de iniciar a preparação de um PE.

G. Higiene e paramentação do pessoal

1. A equipe deve ser treinada adequadamente sobre o uso de equipamentos de proteção (i.e., luvas, aventais cirúrgicos, toucas, máscaras) para garantir a preparação asséptica de PEs.
2. Indivíduos com problemas de saúde que possam aumentar a carga de partículas veiculadas pelo ar não devem participar de procedimentos de manipulação asséptica. Exemplos de tais condições de saúde incluem erupções, feridas úmidas e infecções do trato respiratório.
3. Roupas e acessórios pessoais (p. ex., chapéus, suéteres), produtos cosméticos, bijuterias, piercings e unhas artificiais devem ser removidos antes de entrar nas áreas controladas de acesso limitado e de manipulação, pois esses materiais podem aumentar as partículas do ar ou interferir na eficácia do equipamento de proteção.
4. A higiene e a paramentação devem ser realizadas em uma ordem que progrida da atividade menos limpa à mais limpa, como colocação de (i) propés, (ii) de toucas e máscaras, (iii) de proteção para olhos, (iv) limpeza das unhas, (v) lavagem das mãos e dos antebraços, (vi) uso de avental que não solte fibras e (vii) de luvas estéreis.
5. Antes de vestir as luvas estéreis, o manipulador deve limpar suas mãos com fricção usando álcool, que possui ação duradoura, e esperar que suas mãos fiquem completamente secas.
6. As luvas devem ser desinfetadas com frequência com AIP 70% estéril durante o processo de manipulação e devem ser inspecionadas quanto à presença de buracos ou furos.
7. Ao sair da sala de manipulação, o avental do indivíduo pode ficar retido para ser reutilizado, caso não esteja comprometido, mas propés, toucas, máscaras e luvas devem ser substituídos por novos antes de retornar à sala.
8. As atividades precedentes não são exigidas para preparação de PEs de uso imediato, quando for utilizado um isolador de manipulação asséptica, se a documentação do fabricante estiver disponível para mostrar que tais procedimentos pessoais não são necessários para garantir um ambiente asséptico.

H. Avaliação da competência na paramentação e das práticas de trabalho asséptico

1. A amostragem da ponta da luva deve ser usada como uma ferramenta para avaliar o pessoal envolvido na manipulação de PEs de todos os níveis de risco, pois a contaminação pelo toque é a falha mais comum na técnica asséptica.
2. Todos devem ser inspecionados visualmente para confirmar os procedimentos de higiene das mãos e da paramentação e a desinfecção das luvas.
3. A equipe deve passar por três procedimentos de amostragem da ponta da luva sem a ocorrência de crescimento nas placas de ágar estéreis antes de ter permissão para manipular PEs.
4. Após terminar a higiene das mãos, vestir o avental e colocar as luvas, uma amostra da ponta do dedo polegar de cada mão do manipulador deve ser coletada ao pressionar levemente seus dedos nas placas de ágar.
5. As luvas não devem ser desinfetadas com AIP 70% estéril antes da amostragem.
6. Testes *media fill* devem ser realizados para avaliar a técnica asséptica de toda a equipe da manipulação envolvida na preparação de PEs.
7. Meios de cultura fluidos estéreis disponíveis comercialmente (p. ex., meio digestão caseína de soja) podem ser usados e incubados entre 30–35°C por 14 dias para detectar contaminação microbiana.

I. Amostragem e avaliação da limpeza e desinfecção de superfícies

1. A amostragem das superfícies de trabalho para avaliar a contaminação microbiana deve ser executada periodicamente em todas as áreas classificadas como ISO.

Tabela 32.2 Capítulo <797> da USP, avaliação do nível de risco

Classificação do nível de risco	Exigências	Exemplos	Recomendações quanto ao período de armazenamento baseadas na temperatura		
			Ambiente (20–25°C)	Refrigerador (2–8°C)	Freezer (≤ -10°C)
Baixo risco	Simple misturas usando métodos de transferência com sistemas fechados, em ambiente com qualidade do ar ISO Classe 5	Reconstituição de vancomicina, insulina, seringa contendo fluoruracila, cloreto de potássio para diálise	≤ 48h	≤ 14 dias	≤ 45 dias
Médio risco	Misturas usando vários aditivos, pequenos volumes ou preparações acabadas; o processo é de longa duração; PEs preparados em ambiente com qualidade do ar ISO Classe 5	Nutrição parenteral (NP), preparações acabadas	≤ 30h	≤ 7 dias	≤ 45 dias
Alto risco	Misturas usando ingredientes não estéreis ou transferências com sistemas abertos; PEs preparados em ambiente com qualidade do ar ISO Classe 5	Fenol em glicerina, L-glutamina	≤ 24h	≤ 3 dias	45 dias

PE, produto estéril; ISO, International Organization for Standardization (Organização Internacional para Padronização).

Fonte: The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Capítulo (797). 2009 USP 32/NF 27. Rockville, MD: Autor, 2008: <http://www.usp.org/USPNF/pf/generalChapter797.html> (acesso em fevereiro de 2008).

2. A avaliação das superfícies de trabalho pode ser feita por meio de placas de contato ou *swabs* após atividades de manipulação específicas.
 - a. Em geral, as placas são usadas para amostragem de superfícies planas.
 - b. Os *swabs* são usados para amostragem de superfícies irregulares e equipamentos.
3. A quantidade de contaminação microbiana é descrita em unidades formadoras de colônia (ufc), e ações corretivas devem ser tomadas quando o número dessas unidades exceder as diretrizes destacadas na Tabela 32.2.

IV.

NÍVEIS DE RISCO DE CONTAMINAÇÃO MICROBIANA POR PRODUTOS ESTÉREIS MANIPULADOS (PEMs)

- A. Os **níveis de risco** se referem ao potencial risco a pacientes provocado pela introdução de contaminação microbiana na preparação estéril final e subsequente oportunidade para crescimento de contaminantes adicionados de maneira inadvertida.
- B. A USP indica três níveis de risco – baixo, médio ou alto – durante a manipulação de PEs.
 1. Na definição dos níveis de risco, são consideradas a fonte e a qualidade dos ingredientes, do ambiente e dos fatores relacionados à manipulação.
 2. A fonte de contaminação do PEM pode ser microbiana (i.e., microrganismos, esporos, endotoxinas), física ou de substâncias químicas (i.e., substâncias estranhas, materiais).
 3. A determinação dos níveis de risco de manipulação se aplica aos PEMs logo após a mistura asséptica final ou o procedimento de esterilização.
 4. A responsabilidade de designar o nível de risco adequado é do profissional de saúde que responde pela supervisão da manipulação do PEM.
- C. As características dos vários níveis de risco são descritas a seguir:
 1. Condições de **nível de risco baixo**
 - a. A manipulação é realizada em um equipamento para controle da contaminação ISO Classe 5, que está localizado em um ambiente adequado, como uma área de acesso limitado ISO Classe 7.
 - b. As atividades de manipulação envolvem apenas transferências ou mistura simples com três ou menos produtos estéreis disponíveis comercialmente e não mais que duas entradas em qualquer recipiente estéril.
 - c. A Tabela 32.2 oferece mais exemplos a respeito da avaliação do nível de risco baixo e informações sobre o período de armazenamento.
 - d. Quando um equipamento não pode estar localizado em uma área de acesso limitado ISO Classe 7 (ou outro local específico para isoladores de manipulação asséptica ou isoladores de

Tabela 32.3 Níveis permitidos de contaminação microbiana

Classificação ISO	Amostra de ar (ufc por metro cúbico de ar por placa)
5	>1
7	>10
≥8	>100

Reimpressa com permissão do Capítulo 797 da USP 32/NF 27. Rockville, MD. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2008: <http://www.usp.org/USPNF/pf/generalChapter797.html>, acessado em fevereiro de 2008; fonte: Guidance for Industry—Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice—US HHS, FDA Setembro de 2004.

contenção), o prazo de validade máximo é de 12 horas ou menos e deve estar em conformidade com os quatro critérios relacionados a seguir:

- (1) Todos os equipamentos para controle da contaminação são classificados como ISO Classe 5 e estão localizados em uma área de manipulação separada.
- (2) O local de manipulação separado deve estar em uma área que minimize o risco de contaminação: com janelas lacradas que não estejam ligadas com o exterior e ambientes de pouco movimento.
- (3) As pias devem ser separadas dos equipamentos para controle da contaminação ISO Classe 5.
- (4) Todas as práticas de trabalho asséptico e os procedimentos de limpeza e a desinfecção são rigorosamente seguidos.
- e. As práticas para garantia da qualidade são realizadas incluindo, mas não limitadas a
 - (1) Manutenção da qualidade do ar classificado como ISO Classe 5.
 - (2) Confirmação visual da paramentação da equipe do setor de manipulação.
 - (3) Revisão dos ingredientes para certificar que a identificação e a quantidade preparada estejam corretos.
 - (4) Inspeção visual para garantir preparações livres de partículas e rotulagem correta.
- f. O teste *media fill* é realizado no mínimo uma vez por ano pela equipe do setor de manipulação.
2. Condições de nível de risco médio
 - a. As atividades de manipulação ocorrem em um ambiente ISO Classe 5.
 - b. Práticas de preparação incluem manipulações complexas ou atividades de longa duração com mais de três produtos estéreis e várias inserções para dentro do frasco.
 - c. O processo de manipulação envolve a mistura de ingredientes de vários produtos estéreis para administração a diversos pacientes ou apenas um em múltiplas ocasiões.
 - d. Todos os procedimentos de garantia da qualidade especificados para condições de nível de risco baixo são seguidos.
 - e. O teste *media fill* é realizado no mínimo uma vez por ano pela equipe do setor de manipulação.
 - f. A Tabela 32.2 oferece mais exemplos de avaliação de risco médio e informações sobre o período de armazenamento.
3. Condições de nível de risco alto
 - a. Ingredientes ou produtos não estéreis não destinados à administração por vias estéreis ou o uso de dispositivos não estéreis antes de a esterilização final ser realizada.
 - b. Ingredientes, dispositivos e frascos estéreis expostos por mais de uma hora a uma qualidade de ar pior do que a de ambientes ISO Classe 5.
 - c. Procedimentos inadequados de paramentação são realizados.
 - d. Ingredientes ou preparações não estéreis contendo água são armazenados por mais de seis horas antes da esterilização final.
 - e. A concentração e a pureza do ingrediente não satisfazem às especificações originais.
 - f. Todas as preparações de PE de nível de risco alto devem ser submetidas à esterilização por filtração por meio de um filtro com tamanho nominal de poro de no máximo 0,2 µm dentro de ambiente de qualidade de ar ISO Classe 5 ou melhor.
 - g. Um teste *media fill* deve ser realizado semestralmente pela equipe do setor de manipulação.
 - h. A Tabela 32.2 oferece mais exemplos de avaliação de níveis de risco alto e informações sobre o período de armazenamento.

V. CONSIDERAÇÕES SOBRE PRODUTOS ESTÉREIS MANIPULADOS (PEMs)

A. PEMs de uso imediato

1. Os PEMs de uso imediato são indicados apenas para situações de emergência, como ressuscitação cardiopulmonar.

2. Para considerar um PEM como sendo de uso imediato, todos os seis critérios a seguir devem ser atendidos:
 - a. O processo de preparação envolve manipulações de simples transferência.
 - b. A duração do procedimento de manipulação é menor que uma hora.
 - c. A preparação é feita de acordo com as técnicas assépticas.
 - d. O PEM é administrado no máximo em uma hora após o início do processo de manipulação.
 - e. O PEM deve ser descartado se a administração não ocorrer dentro de uma hora após o início do processo de manipulação.
 - f. O PEM deve ser rotulado de forma adequada, devendo conter os nomes e as quantidades de todos os ingredientes, as iniciais do nome da equipe do setor de manipulação e as informações para identificação do paciente.

B. Frascos de dose única e de dose múltipla

1. Frascos de dose única (p. ex., bolsas, garrafas, seringas) abertos ou expostos a uma qualidade de ar menor que ISO Classe 5 devem ser usados dentro de uma hora.
2. Frascos de dose única abertos ou expostos a uma qualidade de ar ISO Classe 5 ou ar mais limpo podem ser usados em até seis horas após a abertura ou perfuração inicial.
3. Frascos de dose única (p. ex., ampolas) não devem ser armazenados após perfuração ou abertura.
4. Frascos de dose múltipla devem ser usados dentro de 28 dias após a abertura ou perfuração inicial.

C. Fármacos perigosos

1. Os trabalhadores da área de saúde devem preparar fármacos perigosos unicamente sob condições que minimizem o risco de exposição e de eventos adversos.
2. Esses medicamentos devem ser armazenados separadamente dos demais para reduzir o risco de contaminação e exposição.
3. A área de armazenamento de fármacos perigosos deve ter sistema de exaustão (i.e., pelo menos 12 trocas de ar por hora) em áreas não limpas nas quais isoladores de contenção para manipulação asséptica estejam localizados.
4. Equipamentos de proteção individual (EPIs) devem ser usados para manipular fármacos perigosos em uma cabine de segurança biológica ou um isolador de contenção para manipulação asséptica e incluem os seguintes:
 - a. Aventais
 - b. Máscaras
 - c. Toucas
 - d. Luvas para produtos químicos
 - e. Propés ou sapatos exclusivos
 - f. Proteção para os olhos
5. EPIs adequados também devem ser usados sempre que medicamentos perigosos forem manuseados, isto é, durante recepção, distribuição, armazenamento, controle do estoque, preparação para administração e descarte.
6. Todos os medicamentos perigosos devem ser preparados em um ambiente ISO Classe 5, mantendo uma pressão negativa de 0,01 polegadas de água* e um mínimo de 12 trocas de ar por hora.
7. Sistemas fechados para transferência de conteúdo entre frascos devem ser usados dentro do ambiente ISO Classe 5 de uma cabine de segurança biológica ou um isolador de contenção para manipulação asséptica.
8. O acesso deve ser limitado em áreas onde os fármacos perigosos são preparados.
9. As pessoas que manipulam esses fármacos devem ser bem treinadas, com exame anual sobre as técnicas incluindo:
 - a. Práticas seguras de manipulação asséptica.
 - b. Técnicas de pressão negativa quando usar uma cabine de segurança biológica ou um isolador de contenção para manipulação asséptica.
 - c. Uso correto de sistemas fechados para transferência de conteúdo entre frascos.
 - d. Procedimentos de contenção, limpeza e descarte no caso de derramamento ou quebra.
 - e. Tratamento do pessoal exposto a substâncias perigosas por contato físico ou inalação.
10. Os indivíduos da equipe da manipulação em idade fértil devem ser informados por escrito dos riscos associados ao manuseio de fármacos perigosos.
11. Todos os regulamentos federais e estaduais aplicáveis devem ser usados para o descarte de resíduos desses medicamentos.

*N. de T. 1 polegada de água = 0,002456 atm ou 1,8665 mmHg.

D. Radiofármacos

1. Equipamentos de controle da contaminação, recipientes para produtos radioativos e procedimentos de proteção devem ser usados para a manipulação de PEs com esse tipo de fármaco.
2. Radiofármacos manipulados com volumes menores que 100 mL a partir de uma injeção estéril de dose única (ou menos que 30 mL de um frasco de dose múltipla) são considerados PEs de baixo risco.
3. Frascos e seringas devidamente protegidos devem ser utilizados na manipulação em um equipamento classificado como ambiente ISO Classe 5, localizado em um área ISO Classe 8 ou com qualidade de ar superior.
4. Frascos multiusos de radiofármacos perfurados por agulhas sem que ocorra a contaminação por contato direto, preparados com tecnécio-99m e expostos a um ambiente ISO Classe 5 podem ser usados até a data indicada pelo fabricante.
5. Os sistemas geradores de tecnécio-99m/molibdênio-99 devem ser eluídos em um ambiente ISO Classe 8 ou com qualidade de ar superior.
6. PEs de radiofármacos de nível de risco baixo com um prazo de validade de 12 horas ou menor devem ser preparados em uma área de manipulação separada com linha demarcada definindo essa área.
7. O manuseio de frascos blindados de PEM com radiofármacos pode ocorrer em um ambiente de acesso limitado sem indicação específica de classe ISO.

E. Extratos de alérgenos

Os extratos de alérgenos não estão sujeitos às exigências de equipe, ambiente e armazenamento para todos os níveis de risco de contaminação microbiana de PEM quando todos os critérios a seguir forem obedecidos:

1. O processo de manipulação envolve uma simples transferência.
2. A preparação contém conservantes para evitar o crescimento microbiano.
3. O procedimento adequado de limpeza das mãos é realizado pela equipe antes da manipulação.
4. São usados EPIs adequados (i.e., toucas, máscaras, aventais).
5. Procedimentos de limpeza das mãos com antissépticos (i.e., esfregar álcool nas mãos) são realizados durante o processo de manipulação.
6. Luvas estéreis sem talco são usadas durante a atividade.
7. O AIP 70% estéril é usado para desinfetar as luvas durante a preparação de PEs contendo extratos de alérgeno.
8. Técnica asséptica adequada é usada nos gargalos das ampolas e tampas dos frascos.
9. A contaminação por contato direto de locais críticos (i.e., agulhas, ampolas abertas) é minimizada.
10. Cada recipiente de dose múltipla contendo extrato de alérgeno é adequadamente identificado com nome do paciente, prazo de validade e faixa de temperatura de armazenamento.
11. O PEM de dose única contendo extrato de alérgeno não é armazenado para uso futuro.

VI. VERIFICAÇÃO DA EXATIDÃO E ESTERILIDADE DA MANIPULAÇÃO

- A. Para garantir a segurança do paciente e a eficácia de um PEM, a qualidade do procedimento de manipulação deve ser verificada em termos de exatidão e esterilidade.
- B. Um processo de verificação inclui teste pré-planejado, monitoramento e, acima de tudo, documentação para mostrar a concordância com as diretrizes ambientais, procedimentos pessoais e políticas que garantem a exatidão e a pureza dos PEMs.
- C. Após a manipulação, os produtos acabados rotulados devem ser inspecionados visualmente quanto à exatidão da pureza, da quantidade e da concentração dos ingredientes.
- D. O processo de manipulação deve ser revisado para garantir que equipamentos padronizados adequados sejam usados e calibrados, com as medições corretas sendo adequadamente registradas.
- E. Quando os ingredientes ou processo de manipulação não puderem ser verificados (i.e., seringas sem rótulo, rótulos incompletos, equipamentos não calibrados), o PEM deve ser descartado.
- F. Uma análise química quantitativa do PE acabado é recomendada, embora não exigida, para verificar a identidade e a concentração dos ingredientes.
- G. Métodos de esterilização para PEMs de nível de risco alto
 1. Filtração
 - a. Líquidos farmacêuticos para uso humano que exigem esterilização podem ser esterilizados através de filtros seringa estéreis disponíveis comercialmente e aprovados para esses casos.
 - b. Os PEMs devem ser compatíveis química e fisicamente com a membrana filtrante estéril usada.
 - c. Filtros com tamanho nominal de poro de 0,2 ou 0,22 μm , isentos de pirogênio, devem ser usados na esterilização.

- d. A filtração deve permitir que o processo de esterilização ocorra rapidamente sem que o filtro seja trocado durante o processo.
 - e. Os filtros devem ser submetidos ao teste de integridade recomendado pelo fabricante (p. ex., teste de ponto de bolha) após filtração dos PEMs.
2. Vapor
- a. O método preferido para esterilização de preparações aquosas é o vapor saturado sob pressão, também conhecido como *autoclavagem* (*autoclave*).
 - b. Para garantir a esterilidade, todos os ingredientes e as superfícies devem ser expostos ao vapor a 121°C, por 20 a 60 minutos.
 - c. Antes da esterilização, as soluções são filtradas através de um filtro de 1,2 µm, ou menor, para remover partículas.
3. Calor seco
- a. Quando a umidade pode danificar o material ou este é impermeável ao vapor, o processo de esterilização por calor seco deve ser usado.
 - b. São usadas temperaturas mais elevadas e tempo de exposição mais prolongados na esterilização por calor seco, quando comparado à esterilização por calor úmido (*autoclavagem*).
 - c. Durante o processo de esterilização por calor úmido, uma distribuição uniforme do ar seco por toda a câmara é obtida com a ajuda de um circulador de ar.
 - d. A eficácia do procedimento de esterilização por calor seco deve ser verificada com indicadores biológicos adequados, como dispositivos sensíveis à temperatura.
4. Despirogenização
- a. A vidraria ou os frascos devem ser esterilizados com despirogenização por calor seco.
 - b. Para garantir a esterilidade, todos os recipientes são expostos ao calor seco, a 250°C, por 30 minutos. Vidros e metais são cobertos com uma folha de alumínio durante o procedimento.
 - c. A eficácia do processo de despirogenização deve ser verificada usando frascos para teste com endotoxina.
 - d. Uma redução de pelo menos 3 log na endotoxina indica que o processo de despirogenização por calor seco teve sucesso na produção de frascos livres de pirogênios e microrganismos viáveis.

VII.

QUALIDADE E CONTROLE AMBIENTAL

A. Exposição a locais críticos

- 1. O risco de contaminação aumenta com a exposição a uma qualidade de ar inferior a ISO Classe 5.
- 2. A superfície de um local crítico pode aumentar o risco de contaminação; por exemplo, superfícies rugosas permeáveis retêm microrganismos mais facilmente do que as lisas dos vidros.
- 3. Durante a preparação dos PEMs, a principal prioridade da equipe da manipulação deve ser evitar o contato físico e a contaminação com partículas veiculadas pelo ar nos locais críticos.

B. Fontes de ar ISO Classe 5, áreas controladas de acesso limitado e antessalas

- 1. As áreas de acesso limitado devem fornecer uma qualidade de ar ISO Classe 7, no mínimo.
- 2. Aparelhos ou objetos que não são essenciais para a manipulação de PEM (computadores, carrinhos, armários) podem ser colocados em áreas de acesso limitado; porém, o ambiente deve ser monitorado quanto à qualidade do ar.
- 3. Todos os equipamentos das áreas para manipulação devem estar adequadamente localizados, ser monitorados e apresentar manutenção apropriada.

C. Desenho das instalações e controles ambientais

- 1. As instalações para manipulação são ambientalmente controladas (p. ex., temperatura de 20°C) para fornecer condições confortáveis para o pessoal da manipulação que está devidamente paramentado.
- 2. As áreas para manipulação incluem os equipamentos que são destinados a minimizar a exposição dos locais críticos à contaminação por partículas veiculadas pelo ar.
- 3. Os equipamentos para controle da contaminação incluem capelas de fluxo laminar, cabines de segurança biológica, isoladores de manipulação asséptica e isoladores para contenção na manipulação asséptica, que mantêm o ar com qualidade ISO Classe 5 para partículas de 0,5 µm durante a preparação de PEs.
- 4. Os locais de acesso limitado, que servem como local central dos equipamentos de controle da contaminação, são projetados para fornecer uma qualidade de ar ISO Classe 7, para partículas de 0,5 µm e maiores.
- 5. Esses equipamentos controlam a contaminação por materiais veiculados pelo ar por meio de um fluxo de ar unidirecional filtrado por filtros HEPA no ambiente de trabalho.

6. Políticas e procedimentos devem ser desenvolvidos e seguidos para garantir as condições ambientais desejáveis.
7. O ambiente para manipulação de PEs é projetado para fornecer locais críticos mais limpos (i.e., ISO classe 5).
8. Para áreas de acesso limitado com separação física (p. ex., paredes, portas) das antessalas, é obrigatória uma diferença de 0,02 a 0,05 polegadas de água de pressão positiva.
9. O fluxo de ar de deslocamento ou a velocidade do ar de 12 m/min pela linha de demarcação pode ser usado nas áreas de acesso limitado que não são fisicamente separadas das antessalas.
10. Os equipamentos para controle da contaminação devem estar localizados fora de áreas de muito trânsito para evitar condições que possam atrapalhar o fluxo de ar.
11. O fluxo de ar adequado para as várias classes de qualidade do ar é determinado pelo número de trocas de ar por hora.
 - a. Um número de trocas de ar por hora de 30 ou mais é necessário para áreas ISO Classe 7 e antessalas com fluxo de ar filtrado por filtro HEPA.
 - b. Um número de trocas de ar por hora de 15 ou mais é necessário para áreas ISO Classe 5 com aparelho para recirculação do ar filtrado por filtro HEPA.
12. Os fatores que influenciam as exigências de troca de ar incluem:
 - a. Número total da equipe que trabalha na sala.
 - b. Procedimentos de manipulação específicos que produzem partículas.
 - c. Temperatura da sala.
13. O fornecimento de ar filtrado por filtro HEPA para áreas de acesso limitado deve ser feito pelo teto e deve haver aberturas inferiores para retorno nas paredes.
14. A eficiência de todos os filtros HEPA deve ser verificada com teste de tamanho de partícula após a instalação.
15. Somente atividades e tarefas essenciais para a preparação e manutenção dos componentes dos PEs devem ser feitas nas áreas de acesso limitado.
16. Apenas materiais e equipamentos fundamentais à manipulação podem ficar na área de acesso limitado.
17. Para minimizar a colonização por microrganismos, as superfícies do teto, da parede, do chão, entre outras dentro da área de acesso limitado, devem ser lisas, sem rachaduras, não porosas, fáceis de limpar e impermeáveis aos desinfetantes.
18. As junções do teto com as paredes devem ser consertadas para evitar o acúmulo de sujeira.
19. Os ladrilhos do teto devem ser selados para suportar a estrutura e evitar o deslocamento, o que poderia ser uma porta de entrada para contaminantes.
20. As superfícies das lentes exteriores das luminárias no teto devem ser fechadas, lisas e fáceis de limpar com desinfetantes.
21. Não pode existir fonte de água (p. ex., pias ou drenos) dentro da área de acesso limitado.
22. Todas as superfícies de trabalho devem ser projetadas para serem lisas e feitas de materiais que permitam limpeza e desinfecção eficientes.

D. Localização dos equipamentos de controle da contaminação ambiental

1. Todos os equipamentos de controle da contaminação ambiental para preparação de PEMs devem estar localizados dentro de uma área de acesso limitado ISO Classe 7, exceto se ocorrerem duas das seguintes condições:
 - a. Os isoladores de manipulação asséptica mantiverem a qualidade do ar ISO Classe 5 durante a manipulação quando amostras para contagem de partículas forem tomadas 15 a 30 cm acima da exposição do local crítico.
 - b. Não mais que 3.520 partículas forem contadas durante a transferência de material.
2. Os procedimentos de manipulação de PEMs de nível de risco alto, como pesagem e mistura, devem ser feitos em ambientes onde a contagem inicial de partículas não exceda a ISO Classe 8.
3. O tempo de recuperação para alcançar a qualidade de ar ISO Classe 5 durante a preparação de PEMs em isoladores deve ser claramente documentado.

E. Teste de amostra de ar viável e não viável do ambiente

1. A amostragem do ambiente deve ocorrer no mínimo nas seguintes ocasiões:
 - a. Durante o comissionamento e a certificação de instalações e equipamentos novos.
 - b. Após a manutenção de qualquer local ou equipamento.
 - c. Durante uma nova certificação de instalações ou equipamentos.
 - d. Quando são identificados problemas nas técnicas de manipulação ou integridade da preparação final.
 - e. Quando há suspeita de que os PEMs sejam fonte de infecção em pacientes.

2. Programas de amostragem diferem para partículas viáveis e não viáveis veiculadas pelo ar: o objetivo para partículas não viáveis é verificar diretamente o desempenho dos controles usados para avaliar diferentes níveis de qualidade do ar.
3. Os equipamentos de controle da contaminação ambiental devem ser certificados por pessoas qualificadas pelo menos a cada seis meses e sempre que o equipamento ou a sala passar por manutenção, for realocado ou sofrer alterações.
4. Os controles secundários (áreas de acesso limitado e antessalas) também devem ser certificados no mínimo a cada seis meses, sob condições similares àquelas destacadas para os equipamentos de controle da contaminação ambiental.
5. Pessoas qualificadas que fazem o teste de certificação devem seguir os procedimentos descritos no CETA – *Certification Guide for Sterile Compounding Facilities* (Guia de certificação para instalações de manipulação de produtos estéreis) (CAG-003-2006).
6. A pressão diferencial ou o fluxo de ar entre as áreas de acesso limitado e a antessala, assim como entre esta última e o ambiente geral, deve ser monitorada por um medidor de pressão.
7. Os resultados do monitoramento da pressão diferencial devem ser documentados e inseridos em um livro de registros diariamente (de preferência em cada turno de trabalho).
8. Uma diferença de pressão não inferior a 5 Pa deve existir entre as áreas ISO Classe 7 e outras áreas da farmácia.
9. Para a preparação de PE de nível de risco baixo e médio, o fluxo de ar diferencial entre a área de acesso limitado e a antessala deve ter uma velocidade mínima de 12 m/min (0,2 m/s).
10. Um plano de amostragem ambiental para partículas viáveis veiculadas pelo ar deve ser atribuído para o risco associado às atividades de manipulação executadas.
 - a. Os locais de amostragem devem incluir lugares dentro de cada ambiente de ISO Classe 5, 7 e 8, assim como ambientes com maior potencial para violação da esterilidade (p. ex., contadores próximos de portas, caixas de passagem).
 - b. Local e tempo de amostragem, método e frequência da coleta e volume de ar recolhido devem ser documentados como parte do plano de amostragem.
11. O uso de meio de crescimento, como meio digestão de caseína de soja (também conhecido como *caldo* ou *água tripticase soja*), é necessário para o teste de partículas veiculadas pelo ar.
 - a. Na manipulação de alto risco, a amostragem usando o Ágar extrato de malte deve ser realizada para teste de fungos.
 - b. Na realização dos testes para verificação da contaminação das superfícies, os meios devem ser suplementados com aditivos (i.e., ágar tripticase soja com lecitina e Polissorbato 80) para evitar que os desinfetantes afetem os resultados.
 - c. As placas dos meios devem ser protegidas, colocadas na posição invertida e incubadas em uma temperatura adequada por um período de tempo que promova a replicação dos microrganismos.
 - (1) Recomenda-se incubar ágar tripticase soja entre 30 e 35°C durante 48 a 72 horas.
 - (2) Recomenda-se incubar o ágar extrato de malte entre 26 e 30°C durante 5 a 7 dias.
 - d. Se níveis elevados de crescimento microbiano forem detectados, uma investigação nos processos de manipulação deve ser realizada. Isso pode incluir a avaliação da adesão às práticas de higiene e da paramentação, dos procedimentos de limpeza, procedimentos operacionais padrões e qualidade dos controles ambientais.
 - e. A quantidade de contaminação microbiana é reportada como unidades formadoras de colônia (ufc), e ações corretivas devem ser tomadas quando o seu número exceder as especificações descritas na Tabela 32.3.
12. Amostragem de ar viável
 - a. Métodos de coleta volumétrica são necessários para determinar a contaminação dos ambientes com ar controlado por microrganismos viáveis.
 - b. A impaction, um tipo de amostragem de ar, é o método preferido, por ser mais exato.
 - c. Outros procedimentos, como sedimentação em placas, são mais afetados pelo tamanho da partícula e pelo fluxo de ar, podendo não necessariamente refletir a concentração de partículas viáveis no ambiente.
 - d. A amostragem do ar deve ser feita em áreas propensas à contaminação em todos os níveis de risco, (i.e., baixo, médio, alto) durante todas as etapas da manipulação, tal como paramentação, preparação, rotulagem e limpeza.
 - e. A coleta de ar deve ser feita dentro dos ambientes ISO Classe 5 para PEMs de nível de risco baixo com prazo de validade de 12 horas ou menor, durante a certificação do equipamento de controle da contaminação ambiental.

13. Equipamentos para coleta de ar

- a. Para obter resultados exatos, 400 a 1.000 litros de ar devem ser coletados em cada local, utilizando equipamentos de amostragem.
- b. O Capítulo (1.116) da USP, Avaliação microbiológica de salas limpas e outros ambientes controlados, é recomendado para o pessoal da manipulação que deseja obter informações mais detalhadas sobre o uso de equipamentos de coleta do ar.
- c. A amostragem de ar também deve ser realizada durante o processo de recertificação (i.e., a cada 6 meses) das instalações e dos equipamentos de manipulação.
- d. A amostragem do ar deve ser repetida se algum equipamento passar por manutenção ou o local da área de manipulação sofrer reformas.

VIII.**SUGESTÕES DE PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÕES (POPs)**

Todas as instalações envolvidas no preparo de PEMs devem ter procedimentos operacionais padrões (POPs) escritos para garantir o controle de qualidade do ambiente onde é realizada a manipulação. Para uma discussão mais ampla sobre o assunto, consulte o Capítulo (797) da USP, que é considerado agora o padrão de prática para a área de manipulação farmacêutica (1). Os POPs podem tratar das seguintes questões:

- A. Acesso de pessoas à área controlada.
- B. Descontaminação de materiais para manipulação.
- C. Minimização do fluxo de entrada e saída da área de acesso controlado.
- G. Limpeza e paramentação da equipe.
- E. Procedimentos de limpeza para locais críticos da área de manipulação direta.

IX.**VERIFICAÇÃO DOS EQUIPAMENTOS AUTOMÁTICOS PARA MANIPULAÇÃO DE NUTRIÇÃO PARENTERAL**

- A. Os equipamentos automatizados para manipulação (EAMs) foram desenvolvidos para ajudar a obter a exatidão no preparo de formulações de nutrição parenteral (NP), que podem conter 20 ou mais componentes.
- B. Os farmacêuticos devem confirmar se os volumes medidos nas seringas correspondem à solicitação da NP.
- C. Os dois principais métodos usados para verificar a exatidão do processo de manipulação com o uso de equipamentos automatizados são a análise volumétrica e a gravimétrica.
- D. Cada equipamento tem seu próprio conjunto de verificações, que é capaz de medir cada volume de nutriente adicionado ao recipiente de NP final.
- E. Se o peso do recipiente com NP final for diferente do peso teórico calculado pelo sistema automatizado (soma dos volumes de cada ingrediente multiplicado por suas respectivas densidades específicas), o farmacêutico recebe um alerta do possível erro no processo de mistura.
- F. A análise gravimétrica também pode ser usada para avaliar a precisão da mistura de NP final.
 - 1. Uma balança analítica é usada para determinar o peso dos recipientes de cada aditivo que tem uma faixa de segurança estreita.
 - 2. Por exemplo, se a transferência para uma formulação de NP final for realizada unicamente a partir do reservatório da solução de cloreto de potássio, as consequências desse erro podem ser fatais.
- G. A refratometria também é usada para determinar se as formulações de NP foram adequadamente preparadas.
 - 1. O índice de refração da dextrose e de aminoácidos pode ser medido com um refratômetro e comparado com os valores estabelecidos para as concentrações conhecidas de dextrose e aminoácidos em formulações de NP.
 - 2. Se os índices de refração medidos forem muito diferentes dos valores previstos, então a formulação não foi adequadamente preparada. Os refratômetros não podem ser usados para emulsões lipídicas intravenosas; assim, devem ser usados métodos alternativos para avaliar a integridade dos sistemas de nutrição parenteral total (NPT) que contêm esse componente.
 - 3. Pesquisas têm demonstrado que outros fatores, além do preparo incorreto, podem resultar em índices de refração diferentes dos valores previstos.
 - 4. Diferente das medidas indiretas realizadas por refratometria, certos instrumentos utilizam análise química para medir diretamente as concentrações finais de dextrose. Embora as concentrações de dextrose nas formulações de NP administradas na prática clínica possam exceder a faixa de detecção, as amostras podem ser diluídas e comparadas com soluções padrões para determinar se a manipulação está dentro de uma faixa de erro aceitável.

X.**VERIFICAÇÕES E TESTES PARA LIBERAÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA****A. Inspeção física**

1. Todos PEMs devem ser inspecionados ao término do processo de manipulação e antes de dispensar o produto.
2. Um fundo claro ou escuro deve ser usado para a detecção de partículas, e as tampas e os selos dos recipientes devem ser verificados.

B. Confirmação da exatidão da manipulação

1. Procedimentos escritos devem ser elaborados para verificar a exatidão de identidades, quantidades, esterilidade, estabilidade, acondicionamento e rotulagem.
2. O teste de esterilidade deve ser feito em todos os PEMs de nível de risco alto preparados em lotes de mais de 25 frascos idênticos, expostos por mais de 12 horas a temperaturas entre 2 e 8°C ou por mais de seis horas a uma temperatura de 8°C ou superior.
3. Devem ser desenvolvidos procedimentos que exigem o monitoramento contínuo de PEMs de alto risco quanto ao crescimento microbiano se as preparações forem dispensadas antes da liberação dos resultados dos testes de esterilidade.
4. Se os testes de esterilidade forem positivos para a contaminação microbiana, devem ser utilizadas políticas para recolhimento imediato do PEM dispensado e notificação ao paciente e ao médico.
5. O teste para endotoxinas bacterianas deve ser realizado em todos os PEMs de nível de risco alto, excluindo preparações oftálmicas e para inalação, preparados em lotes de mais de 25 frascos idênticos, expostos por mais de 12 horas a temperaturas entre 2 e 8°C ou por mais de seis horas a uma temperatura de 8°C ou superior.
6. Procedimentos escritos devem ser elaborados para verificar:
 - a. Se os rótulos dos PEMs identificam corretamente a quantidade dos ingredientes.
 - b. Se os rótulos dos PEMs estão de acordo com o pedido original em relação às identidades, às purezas e às quantidades dos ingredientes.
 - c. Se os volumes ou as quantidades dos PEMs estão corretos.

XI.**ARMAZENAMENTO E PRAZO DE VALIDADE****A. Prazo de validade**

1. O prazo de validade* se refere à data a partir da qual um produto estéril manipulado não deve ser armazenado nem transportado.
2. Prazos de validade para PEMs são baseados no potencial de crescimento microbiano e na formação de pirogênios com relação ao nível de risco e ao período de armazenamento (ver Tabela 32.2).
3. Prazos de validade* de produtos estéreis industrializados são determinados a partir de rigorosos ensaios analíticos e testes para determinar a sua estabilidade química e física.
4. As informações que devem ser levadas em consideração durante a avaliação de prazo de validade para PEMs incluem:
 - a. Estabilidade dos ingredientes.
 - b. Compatibilidade dos ingredientes.
 - c. Mecanismos de degradação dos ingredientes.
 - d. Tipo e material dos recipientes.
 - e. Volume da preparação.
5. PEMs expostos a temperaturas de pelo menos 40°C por mais de quatro horas devem ser descartados.
6. Os únicos métodos válidos para estabelecer prazos de validade para PEMs são procedimentos semiquantitativos, como cromatografia em camada delgada, e ensaios quantitativos indicadores de estabilidade, como cromatografia líquida de alta eficiência.
7. O prazo de validade para frascos de dose múltipla usados na preparação de PEMs após serem abertos ou perfurados é de 28 dias.*

B. Monitoramento das áreas de armazenamento controladas

1. A equipe da manipulação é responsável pelo monitoramento dos locais de armazenamento de fármacos dentro da instalação.

*N. de T. Do inglês *beyond-use date*, refere-se ao prazo de validade de produtos manipulados ou fracionados a partir de um produto industrializado original, em oposição à *expiration date*, que indica o prazo de validade de produtos industrializados. No Brasil não existe diferença na indicação do prazo de validade de produtos industrializados e manipulados e, portanto, nessa obra foi adotada somente a denominação "prazo de validade". No Brasil, para que sejam cumpridas as exigências legais deve-se consultar a RDC nº 67 da Anvisa/MS, de 08 de outubro de 2007 e Portaria nº 272/MS/SNVS, de 8 de abril de 1998.

2. Categorias de áreas com temperatura controlada.
 - a. Temperatura ambiente: 20 a 25°C.
 - b. Temperatura fria: 2 a 8°C.
 - c. Temperatura de congelamento: -10 a -25°C.
3. As áreas de temperatura controlada devem ser monitoradas pelo menos uma vez ao dia.

XII. MANUTENÇÃO DE ESTERILIDADE, PUREZA E ESTABILIDADE DE PEMs DISPENSADOS E DISTRIBUÍDOS

A. Acondicionamento, manuseio e transporte

1. A equipe da manipulação é responsável por garantir a qualidade e a integridade de PEMs durante o transporte após a liberação da área de preparo.
2. Métodos devem ser desenvolvidos para evitar alteração no posicionamento dos êmbolos ou das pontas de seringa.
3. Devem ser usados revestimentos de espuma no transporte de PEMs por sistemas de tubos pneumáticos.
4. Métodos de transporte alternativos devem ser considerados para PEMs que apresentam exigências de estabilidade especiais (p. ex., instabilidade devido à agitação ou com exposição a extremos de temperatura ou luz).
5. Métodos especiais de transporte para PEMs perigosos devem ser desenvolvidos com a finalidade de proteger a equipe e o ambiente que entrar em contato com eles.
6. Para o transporte de PEMs para fora do local de manipulação, os rótulos devem identificar claramente o prazo de validade, assim como apresentar instruções de armazenamento e descarte após o vencimento.
7. As instalações de manipulação podem ser providas de um refrigerador ou *freezer*, caso seja necessário o armazenamento de PEMs a ser enviados a outras instituições.

B. Uso e armazenamento

1. As orientações sobre armazenamento e prazo de validade devem ser apresentadas no rótulo do produto para garantir a qualidade e a integridade do PEM dispensado.
2. PEMs vencidos ou parcialmente usados devem ser devolvidos ao setor de manipulação para descarte.
3. O armazenamento de PEMs em áreas usadas para tratamento de pacientes deve ser localizado de tal modo que previna o acesso de pessoas não autorizadas.

C. Preparo para administração

1. Procedimentos devem ser elaborados para assegurar a esterilidade durante a administração de PEMs aos pacientes.
2. As técnicas podem incluir higiene adequada das mãos, substituição dos materiais para administração, conjuntos de filtração na linha e operação dos dispositivos de controle da infusão.
3. A estabilidade e a esterilidade do PEM devem ser confirmadas se ele for exposto a temperaturas acima de 30°C por mais de uma hora.

D. PEMs redispensados

1. PEMs devolvidos podem ser redispensados apenas quando a integridade da preparação final puder ser verificada em termos de pureza, estabilidade e esterilidade.
2. A confirmação das seguintes condições pode ajudar o pessoal da manipulação na determinação da integridade de PEMs devolvidos:
 - a. Armazenamento em um ambiente de temperatura fria controlada (p. ex., refrigerador).
 - b. Proteção contra exposição à luz (se for aplicável).
 - c. Ausência de qualquer evidência de violação da embalagem ou do frasco.
3. PEMs não devem ser redispensados se o prazo de validade original estiver ultrapassado.

XIII. TREINAMENTO DO PACIENTE OU DO CUIDADOR

- A. O setor de manipulação deve desenvolver um programa de treinamento formal para garantir que o paciente ou o seu cuidador conheça e seja treinado sobre o manuseio e o uso de PEM.
- B. Tal programa deve incluir informações sobre PEMs de modo que o paciente ou o cuidador compreenda:
 1. O uso indicado, os objetivos e a duração da terapia.
 2. Métodos para determinar a integridade do PEM no recebimento (p. ex., inspeção visual para detectar vazamentos, partículas ou descoloração).
 3. Técnicas adequadas para administração, manuseio e armazenamento do produto.

4. Processo para verificação do rótulo para garantir a identidade, a dose e a administração correta do PEM.
5. Técnicas corretas para preparo asséptico do PEM.
6. Métodos adequados para uso de cateter e curativo.
7. Sinais e sintomas que possam indicar complicações decorrentes da administração do PEM.
8. Maneiras para corrigir o mau funcionamento dos equipamentos (p. ex., ruptura do cateter).
9. Mecanismos para obtenção de atendimento de emergência.
10. Procedimentos para descarte de rejeitos de risco biológico (p. ex., seringas ou agulhas).

XIV.**MONITORAMENTO DO PACIENTE E RELATOS DE EFEITOS ADVERSOS**

- A. Os setores de manipulação devem desenvolver programas para monitorar a resposta do paciente aos PEMs.
- B. Programas para documentação de efeitos adversos em resposta à administração do PEM devem incluir um mecanismo de *feedback* para os pacientes e os profissionais de saúde relatarem suas preocupações.
- C. Os supervisores dos setores de manipulação devem revisar os relatos de eventos adversos causados por PEMs para implementar ações corretivas e evitar futuros problemas.

XV.**PROGRAMA DE GARANTIA DA QUALIDADE**

- A. Os setores de manipulação devem desenvolver um programa de garantia da qualidade (GQ) para monitorar a adesão às políticas, aos processos e aos procedimentos usados no preparo de PEMs.
- B. Elementos que devem ser considerados ao desenvolver um programa de GQ incluem:
 1. Políticas formais escritas.
 2. Todas as fases de preparo de PEM, como manutenção do ambiente de manipulação.
 3. Detalhes específicos para realizar programas de monitoramento e de avaliação.
 4. Descrições para reportar os resultados dos programas de monitoramento e avaliação.
 5. Desenvolvimento de planos para garantir o acompanhamento dos níveis de ações recomendados.
 6. Identificação do pessoal responsável pelos diferentes aspectos do programa de GQ.

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter <797>. 2009 USP 32/NF 27. Rockville, MD: Author, 2008: <http://www.usp.org/USPNF/pf/generalChapter797.html>. Accessed February 2008.
2. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. General notices. 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 12.
3. American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers, Inc. (ASHRAE), Laboratory Design Guide.
4. Center for Drug Evaluation and Research. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing. Rockville, MD: Food and Drug Administration, September 2004: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5882f1.htm>. Accessed February 2008.

Soluções Oftálmicas, Nasais, para Inalação e Irrigação

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Soluções oftálmicas
Soluções nasais
Soluções para inalação
Soluções para irrigação
Procedimentos de manipulação
Prazo de validade
Aconselhamento ao paciente
Exemplos de prescrição

I.

SOLUÇÕES OFTÁLMICAS

- A. Definição:** “São soluções estéreis, livres de partículas estranhas, preparadas e acondicionadas adequadamente para instilação nos olhos” (1).
- B. Cuidados especiais** Como declarado na definição, as soluções oftálmicas devem ser estéreis e livres de partículas. Devido ao risco inerente de provocar grave infecção ocular e até perda de visão por meio do uso de preparações contaminadas, deve-se ter muito cuidado na manipulação dessas soluções. Infelizmente, vários acidentes foram relatados nos últimos anos com preparações supostamente estéreis que foram manipuladas em farmácias, mas não foram adequadamente processadas. Em um dos casos, as preparações eram soluções oftálmicas e vários pacientes foram prejudicados; entre eles, dois perderam a visão (2). Soluções oftálmicas devem ser manipuladas extemporaneamente apenas se as seguintes condições forem aplicadas:
1. Não existam alternativas comerciais disponíveis.
 2. O manipulador tem conhecimento e técnica adequados.
 3. Os equipamentos e os materiais necessários para preparar soluções estéreis estão disponíveis.
- C. Propriedades desejadas**
1. A esterilidade e a limpidez não são apenas propriedades desejáveis; são exigências absolutas para esse tipo de solução.
 2. Quando uma solução é dispensada em um frasco multidose que será utilizado por um período maior que 24 horas, deve-se adicionar um conservante para garantir a segurança microbiológica pelo período de uso. Se ela for usada durante ou após um procedimento cirúrgico no olho, não deve conter conservante, pois este pode causar irritação ou danificar os tecidos oculares expostos (1). Nesse caso, se for necessária uma solução manipulada, deve-se usar uma recém-preparada.
 3. Embora as soluções com o mesmo pH da lágrima (7,4) sejam ideais, as superfícies externas do olho toleram uma faixa maior, entre 3,5–8,5 (1). A faixa útil normal para evitar dano à córnea

é de 6,5–8,5 (3). O pH final da solução é variável, visto que muitos fármacos de uso oftálmico têm solubilidade e estabilidade limitadas em pH 7,4. Tampões, agentes para correção do pH ou veículos podem ser adicionados para ajustar e estabilizar o pH no valor desejado (1).

4. Soluções que são isotônicas com as lágrimas são preferidas. Uma quantidade equivalente à uma solução de NaCl 0,9% é ideal por ser mais confortável e deve ser usada sempre que for possível. O olho pode tolerar uma faixa em equivalentes de NaCl entre 0,6 e 2% sem desconforto (1). Quando é preciso utilizar soluções oftálmicas hipertônicas para fins terapêuticos ou quando é necessária a adição de um agente auxiliar por questões de estabilidade, essas exigências superam a da isotonicidade. Existem vários métodos úteis para o cálculo da isotonicidade. Eles estão descritos e ilustrados no Capítulo 11, Cálculos de isotonicidade.
5. Como ocorre em todas as soluções farmacêuticas, as soluções oftálmicas devem exibir estabilidade química e física. Esse assunto é discutido no Capítulo 27, Soluções, e no Capítulo 37, Compatibilidade e estabilidade de fármacos e medicamentos.
6. O(s) ingrediente(s) ativo(s) deve(m) estar presente(s) na forma mais eficaz do ponto de vista terapêutico. Essa indicação deve frequentemente se reavaliada por questões de solubilidade ou estabilidade desses ingredientes e de conforto do paciente. Por exemplo, embora a maioria dos fármacos seja mais ativa na forma não dissociada, eles são menos solúveis nessa forma. Eles também podem ser menos estáveis em valores de pH que favoreçam a forma não dissociada (1).
7. As soluções oftálmicas devem ser isentas de produtos químicos ou agentes que provocam alergia ou toxicidade nas membranas e nos tecidos sensíveis dos olhos. Agentes auxiliares, como conservantes e antioxidantes devem ser adicionados com cuidado, porque muitos pacientes são sensíveis a essas substâncias. Antes de adicionar um agente auxiliar, verifique se o paciente tem alguma alergia ou sensibilidade.

D. Ingredientes ativos e adjuvantes

1. A forma mais fácil de preparar uma solução oftálmica é usar água estéril ou solução salina isotônica estéril para dissolver e/ou diluir uma solução industrializada estéril, um fármaco no estado sólido ou uma solução concentrada aquosa do fármaco. Se o ingrediente ativo não estiver disponível em uma forma estéril, um pó não estéril, mas de alta pureza e qualidade, pode ser utilizado. O emprego de cada tipo de ingrediente está ilustrado nos exemplos de prescrições no final deste capítulo.
2. Para decidir quais outros componentes são necessários, o manipulador deve ter conhecimento de química, farmácia, microbiologia e terapêutica. Possíveis agentes auxiliares incluem tampões, agentes para ajuste da tonicidade, conservantes, antioxidantes e agentes indutores de viscosidade.
3. Tampões
 - a. As fórmulas para uma variedade de veículos oftálmicos tamponantes são fornecidas no Capítulo 18, Tampões e agentes de ajuste do pH. As soluções-tampões oftálmicas mais usadas são Veículo Ácido Bórico e Tampão de Fosfato Modificado de Sorensen.
 - b. Veículo Ácido Bórico.
 - (1) É uma solução aquosa contendo 1,9% de ácido bórico. Essa concentração é praticamente isotônica com a lágrima, mas não é isosmótica com os eritrócitos. Isso ocorre porque a membrana dos eritrócitos é permeável ao ácido bórico. Portanto, embora o ácido bórico seja um adjuvante comum nas preparações oftálmicas, ele não pode ser usado pela via parenteral.
 - (2) O veículo contendo ácido bórico apresenta pH próximo a 5. Embora não tenha grande capacidade de tamponamento, ele estabilizará o pH da solução próximo de 5. Isso, é claro, depende do pH gerado pelo próprio fármaco e da sua capacidade de tamponamento.
 - (3) Como não possui uma forte capacidade tamponante, esse veículo é útil na preparação de soluções oftálmicas de fármacos que são mais estáveis em pH ácido. Ele irá estabilizar o pH da solução a aproximadamente 5 durante o curto período de validade estabelecido para as soluções manipuladas. Ao mesmo tempo, sua fraca capacidade tamponante é facilmente superada pelos tampões naturais da lágrima, assim, as soluções ácidas não são desconfortáveis quando instiladas nos olhos.
 - (4) O ácido bórico está disponível na forma de cristais incolores e de pó branco. A primeira forma é preferida para preparar o Veículo Ácido Bórico, pois fornece soluções mais claras do que o pó.
 - (5) De acordo com a USP XXI, o Veículo Ácido Bórico é útil para preparar soluções oftálmicas dos sais dos seguintes fármacos: benoxicato, cocaína, dibucaína, fenilefrina, piperocaína, procaína, proparacaína, tetracaína e zinco (4). O *King's Dispensing of Medication* adiciona etilmorfina, neoestigmina, etil hidrocupreína e fenacaína à lista (5).
 - (6) Um Veículo Ácido Bórico modificado pode ser preparado para fármacos que são suscetíveis à oxidação. Os antioxidantes bissulfito de sódio e metabissulfito de sódio, em uma concentração de 0,1%, ou o agente quelante edetato dissódico, em uma concentração de

0,1%, podem ser adicionados para retardar a oxidação. Esse veículo é útil para fármacos propensos à oxidação. Os exemplos incluem fisostigmina e adrenalina (5).

c. Tampão Fosfato Modificado de Sorensen

- (1) Essa solução tampão é preparada usando duas soluções-estoque: uma ácida, contendo NaH_2PO_4 , e uma básica, contendo Na_2HPO_4 . As fórmulas para as soluções-estoque são fornecidas na Tabela 18.3 do Capítulo 18, Tampões e agentes de ajuste do pH. Cada solução está a 1/15 ou 0,067 M. As soluções-estoque são misturadas em uma proporção adequada para fornecer o pH desejado. A referida tabela mostra as proporções de volumes a serem misturadas para fornecer o valor de pH requerido.
- (2) Quando misturadas conforme orientado, essas soluções não são isotônicas. Se for desejado um tampão isotônico, um soluto deve ser acrescentado para ajuste da tonicidade. Exemplos de possíveis produtos incluem cloreto de sódio, nitrato de sódio e dextrose. A escolha de um deles para corrigir a tonicidade depende da sua compatibilidade com os outros ingredientes na formulação. A Tabela 18.3 mostra a massa em gramas de cloreto de sódio que deve ser adicionada a 100 mL de solução-tampão para fornecer uma solução isotônica. Se um soluto diferente for requerido, a sua quantidade pode ser calculada usando o seu equivalente em cloreto de sódio (ver Seção III do Capítulo 11 para exemplos de cálculo).
- (3) O tampão fosfato modificado de Sorensen exibe uma significativa capacidade de tamponamento e não deve ser usado fora da faixa de pH de 6,5 a 8,0.
- (4) De acordo com a USP XXI, o tampão Fosfato Modificado de Sorensen é útil no preparo de soluções oftálmicas a partir dos sais dos seguintes fármacos: pilocarpina, eucatropina, escopolamina e homatropina (4). O *King's Dispensing of Medication* adiciona atropina, efedrina e penicilina à lista (5).

d. Uma alternativa à adição de veículo tamponante consiste em usar uma solução de lágrima artificial comercial que tenha um tampão adequado. Deve-se ter cuidado ao usar esses produtos, pois eles também podem conter outros ingredientes, como agentes indutores de viscosidade e conservantes, que podem ocasionar problemas de compatibilidade. O *Drug Facts and Comparisons*, the *PDR for Ophthalmology*, e as informações da bula do produto listam os adjuvantes usados nas preparações de lágrimas artificiais.

e. Quantidade de solução-tampão a ser usada

- (1) A solução-tampão é frequentemente usada para ajuste da tonicidade da solução oftálmica. Nesses casos, os cálculos de isotonicidade determinam a quantidade da solução-tampão a ser usada.
- (2) Uma quantidade mínima de tampão é necessária para fornecer o efeito tamponante. A regra geral afirma que a sua concentração deve ser dez vezes a do fármaco, sendo ambas expressas em concentração molar (6). Outra recomendação diz que uma concentração de 0,05 a 0,5 M fornece uma capacidade tamponante adequada (7). Ambas as regras gerais são arbitrárias; elas se baseiam no fato de que as soluções-tampão são preparadas a partir de pares conjugados com valor de pK_a dentro da faixa de uma unidade do pH desejado. Embora o Veículo Ácido Bórico tenha uma concentração molar maior (aproximadamente 0,3 M) do que a do Tampão Fosfato Modificado de Sorensen (0,067 M), este possui capacidade tamponante significativamente maior, pois ele é constituído de um par conjugado, enquanto o primeiro é apenas uma solução de ácido fraco.
- (3) Como as regras gerais já mencionadas requerem cálculos, uma recomendação mais simplificada, que fornece uma aproximação, consiste em usar um volume de solução-tampão correspondente a um terço do volume do produto acabado. Se os cálculos de isotonicidade mostram que menos de um terço do volume final deve ser de solução-tampão, deve existir um compromisso entre o ajuste da tonicidade e o tamponamento no preparo da solução. O uso de um terço do volume é uma abordagem bastante simplificada, mas conveniente (6).

4. Agentes para ajuste de tonicidade

- a.** Como indicado anteriormente, o uso de uma solução-tampão é conveniente para o ajuste de tonicidade.
- b.** Nas ocasiões em que um tampão não é necessário, qualquer sal compatível ou não eletrólito que seja aprovado para produtos oftálmicos pode ser usado. Cloreto de sódio, nitrato de sódio, sulfato de sódio e dextrose são agentes de ajuste de tonicidade neutros comumente empregados.

5. Conservantes antimicrobianos

- a.** O Capítulo (1.151) da USP tem a seguinte afirmação sobre o uso de conservantes em soluções oftálmicas:

Cada solução deve conter uma substância adequada ou mistura de substâncias para evitar o crescimento ou para destruir microrganismos introduzidos acidentalmente no momento em que o

frasco é aberto para o uso. Quando indicadas para procedimentos cirúrgicos, as soluções oftálmicas, embora devam ser esterilizadas, não devem conter agentes antibacterianos, pois estes podem ser irritantes para os tecidos oculares (1).

b. Os autores de *Extemporaneous Ophthalmic Preparations* fornecem a seguinte orientação sobre o uso de conservantes antimicrobianos em soluções oftálmicas (8):

(1) Por causa da sua toxicidade, especialmente após cirurgia ocular, evite, se possível, usar conservantes; use água estéril para injeção ou solução injetável de cloreto de sódio 0,9% sem conservantes como veículos para fármacos oftálmicos. Isso significa que a solução deve ser descartada após 24 horas por causa do risco de contaminação por microrganismos. Essa prática é realizada apenas em hospitais ou instituições de saúde onde a solução fresca pode ser fornecida todos os dias aos pacientes internados.

(2) Para pacientes ambulatoriais e quando os hospitalizados recebem alta, pode-se considerar que os olhos estejam suficientemente cicatrizados, sendo menos vulneráveis à irritação e à toxicidade por causa dos conservantes. Nessa ocasião, o veículo da solução pode ser alterado para Água Bacteriostática para Injeção ou Solução Bacteriostática de Cloreto de Sódio para Injeção. O prazo de validade é então baseado na estabilidade química do(s) ingrediente(s) ativo(s). (Nota: a revisão recente do Capítulo <797> da USP apresenta limitações de tempo adicionais no estabelecimento do prazo de validade dessas preparações estéreis manipuladas; ver Seção anterior neste capítulo sobre prazos de validade.)

(3) As lágrimas artificiais de dose múltipla industrializadas contêm um ou mais conservantes, sendo uma outra alternativa de veículo oftálmico para pacientes ambulatoriais. Ao usá-las como veículos, o volume da solução adicionada deve ser considerado de modo que o conservante no produto final não seja diluído a ponto de que sua concentração fique abaixo daquela eficaz.

c. Agentes: embora mais de doze conservantes sejam aprovados para soluções oftálmicas (ver Tabela 16.2, no Capítulo 16, Conservantes antimicrobianos), não existe conservante oftálmico ideal.

(1) O cloreto de benzalcônio, acetato ou nitrato fenilmercúrico, timerosal e clorobutanol são os conservantes oftálmicos mais usados. Informações sobre cada um desses adjuvantes, incluindo artigos oficiais, solubilidades, concentrações eficazes e informações sobre incompatibilidades podem ser encontradas no Capítulo 16.

(2) O álcool benzílico e os parabenos não são usados com frequência em produtos oftálmicos industrializados, mas são aprovados para uso oftálmico (9). Eles são os conservantes mais encontrados na Água Bacteriostática para Injeção e na Solução Bacteriostática de Cloreto de Sódio para Injeção.

d. Antes de adicionar um conservante, verifique sempre a sua compatibilidade com todos os outros ingredientes da formulação, a sua concentração recomendada e a sensibilidade do paciente. O *Martindale: The Complete Drug Reference* e o *Handbook of Pharmaceutical Excipients* são duas excelentes referências para obtenção de informações sobre compatibilidade.

e. A tabela a seguir fornece as concentrações máximas de alguns conservantes comumente usados, aprovados para uso em produtos oftálmicos de venda livre (10).

6. Antioxidantes

a. Verifique as referências e use seu conhecimento geral sobre química para decidir se o componente ativo ou os ingredientes estão sujeitos à oxidação. Se esse tipo de instabilidade química for um problema, pode ser necessário ou aconselhado adicionar um antioxidante. Se o uso de um antioxidante for recomendável, verifique informações sobre compatibilidade. As concentrações máximas de antioxidantes aprovadas para uso em produtos oftálmicos de venda livre são fornecidas na Tabela 33.2 (10).

Tabela 33.1 Concentrações máximas de conservantes aprovados para uso em produtos oftálmicos^a

Agente	Concentração máxima (%)
Cloreto de benzalcônio	0,013
Cloreto de benzetônio	0,01
Clorobutanol	0,5
Acetato fenilmercúrico	0,004
Nitrato fenilmercúrico	0,004
Timerosal	0,01

^aAs concentrações máximas são para contato direto com tecidos dos olhos e não para dispositivos oculares como lentes de contato. Fonte: FDA Advisory Review Panel on OTC Ophthalmic Drug Products. Relatório final, dezembro de 1979.

Tabela 33.2 Concentrações máximas de adjuvantes aprovados para uso em produtos oftálmicos^a

Agente	Concentração máxima (%)
Antioxidantes	
Bissulfito de sódio	0,1
Metabissulfito de sódio	0,1
Tioureia	0,1
Ácido etilenodiaminotetracético	0,1
Agentes molhantes/clarificantes	
Polissorbato 80	1,0
Polissorbato 20	1,0
Agentes indutores de viscosidade	
Álcool polivinílico	1,4
Polivinilpirrolidona	1,7
Metilcelulose	2,0
Hidroxipropilmetilcelulose	1,0
Hidroxietilcelulose	0,8

^aConcentrações máximas são para contato direto com tecidos dos olhos e não para dispositivos oculares como lentes de contato. Fonte: FDA Advisory Review Panel on OTC Ophthalmic Drug Products. Relatório final, dezembro de 1979.

b. Agentes: embora vários antioxidantes sejam aprovados para uso em soluções oftálmicas, como os conservantes, todos eles apresentam algumas desvantagens. Bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio e edetato dissódico são os mais usados. Informações sobre cada um deles, incluindo solubilidades e concentrações eficazes, podem ser encontradas no Capítulo 17, Antioxidantes.

(1) Como foi descrito no Capítulo 17, os sulfitos devem ser usados com cuidado devido às reações alérgicas relatadas. Embora tenham sido usados como antioxidantes em soluções de adrenalina, relatos descrevem que eles inativam esse composto. A reação é pH dependente e o ácido bórico tem um efeito estabilizante (11).

(2) Como foi discutido no Capítulo 17, o edetato dissódico tecnicamente não é um antioxidante, mas sim um quelante para íons de metais pesados. Ele serve como um antioxidante para fármacos que têm sua oxidação catalisada por metais pesados. Foi relatado que o edetato possui um efeito sinérgico sobre a eficácia conservante do cloreto de benzalcônio (12); essa pode ser a razão para sua presença em vários produtos oftálmicos comerciais conservados com cloreto de benzalcônio. Embora o ácido edético também seja um antioxidante efetivo, não é usado com frequência no preparo de soluções oftálmicas por causa da sua baixa solubilidade em água; o edetato dissódico é a forma preferida, pois é hidrossolúvel.

7. Outros agentes: quando for necessário, agentes molhantes, clarificantes e indutores de viscosidade podem ser adicionados a soluções oftálmicas. As concentrações máximas desses ingredientes aprovados para uso em produtos oftálmicos de venda livre são fornecidas na Tabela 33.2.

II. SOLUÇÕES NASAIS

A. Definição: estas soluções são atomizadas ou instiladas na cavidade nasal. Embora não sejam citadas especificamente como uma classe no Capítulo <1.151> da USP (1), existem soluções oficiais nasais, como a Solução Nasal de Cloridrato de Nafazolina. São usadas com mais frequência para ação local, mas também podem ser utilizadas para obtenção de efeito sistêmico.

B. Cuidados especiais

1. Embora não sejam tão críticas como as soluções oftálmicas, as soluções nasais devem ser estéreis, e os manipuladores devem prepará-las apenas quando tiverem conhecimento e equipamentos necessários e não existir um produto comercial disponível alternativo.

2. Há alguns anos, as soluções nasais eram usadas quase que exclusivamente para ação local, mas atualmente, essa via de administração é utilizada também para obtenção de efeitos sistêmicos. As soluções nasais manipuladas e dispensadas para esse fim devem ser preparadas com muito cuidado, pois, embora existam procedimentos na literatura para calibração de conta-gotas e *sprays* nasais, os resultados na prática não têm sido encorajadores. Em um estudo com conta-gotas, dez médicos que participaram como indivíduos-teste, instilaram um excesso do medicamento de 41 a 338% (13). Resultados similares foram encontrados durante um estudo informal, conduzido por estudantes de farmácia, usando um procedimento recomendado para calibração de frascos de *spray* nasal, em que a solução nasal foi atomizada em uma bolsa plástica tarada e

esta foi pesada novamente para determinar a quantidade por atomização. Para a administração sistêmica de fármacos pela via nasal, são recomendados sistemas de liberação dosimetrados, especialmente quando forem usados fármacos potentes. Os atuadores nasais que liberam 0,1 mL por vez estão disponíveis junto a alguns fornecedores de materiais para manipulação.

C. Propriedades desejáveis e adjuvantes

1. O FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) publicou o *Guidance for Industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products—Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation* (disponível no site da FDA em <http://www.fda.gov/cder/guidance/4234fnl.htm>, acessado em fevereiro de 2008) (14). Esse guia foi escrito para a indústria farmacêutica e, embora as informações e recomendações não façam exigências obrigatórias para estabelecimentos que manipulam medicamentos, as informações dadas são muito úteis.
2. As soluções nasais devem estar estéreis quando dispensadas. A seção sobre soluções nasais no *Guidance for Industry* da FDA declara que a qualidade microbiológica deve ser controlada por meio de testes, e as exigências indicadas no Capítulo <61> da USP, Testes para limite microbiano (14) devem ser atendidas. Mesmo que não exista uma exigência absoluta para esterilidade de soluções nasais na USP (15) ou no *Guidance for Industry* da FDA (14), a esterilidade é tida como uma questão de segurança importante; assim, recomenda-se que os farmacêuticos que manipulam essas soluções as tornem estéreis no momento da dispensação (16).
3. Frascos de dose múltipla de soluções nasais devem conter um conservante antimicrobiano ou outro(s) agente(s) que previnam o crescimento de microrganismos que podem ser introduzidos na preparação durante a administração.
4. As secreções nasais possuem um pH na faixa de 5,5 a 6,5. Visto que essas secreções não possuem uma capacidade tamponante natural significativa, soluções altamente tamponadas, especialmente aquelas fora da faixa normal de pH, devem ser evitadas (17).
5. Os cílios das narinas são sensíveis à pressão osmótica, assim, as soluções nasais devem ter tonicidade próxima a dos fluidos biológicos. Soluções nasais com osmolaridade comparável à de soluções aquosas de cloreto de sódio 0,5 a 2% são relativamente confortáveis e não devem afetar os cílios nasais.

D. Substâncias ativas e adjuvantes

1. Como para as soluções oftálmicas, os ingredientes ativos para a preparação de soluções nasais podem se apresentar na forma de pó ou líquido ou produtos estéreis industrializados.
 2. O veículo para as soluções nasais é geralmente a água, mas um sistema cossolvente pode ser usado, desde que o(s) outro(s) solvente(s) seja(m) aprovado(s) para uso interno.
 3. Tampões
 - a. Se uma solução tampão com pH na faixa próxima da neutralidade for desejada, recomenda-se o uso de tampão fosfato diluído com pH 6,5 (16). A solução-tampão fosfato de Sorenson isotônica com pH 6,5, dada na Tabela 18.3 do Capítulo 18, seria uma boa escolha.
 - b. Se for necessário o emprego de uma solução-tampão em um pH fora da faixa normal por questões de estabilidade ou solubilidade do fármaco, deve-se selecionar um tampão ou um agente de ajuste do pH que tenha pouca capacidade tamponante. Ver o Capítulo 18 para mais informações sobre o assunto.
 4. Conservantes antimicrobianos
 - a. Conservantes que são aprovados para uso interno são adequados para conservar as soluções nasais. Eles estão listados e descritos no Capítulo 16.
 - b. Ao selecionar um conservante, verifique a sua compatibilidade com os ingredientes ativos e os adjuvantes adicionados à formulação. Também esteja certo de que o conservante é ativo no pH da solução nasal final.
 5. Agentes para ajuste de tonicidade: o cloreto de sódio e a dextrose são recomendados para o ajuste da tonicidade das soluções nasais (17).
 6. Outros ingredientes
 - a. Além dos conservantes, tampões e agentes para ajuste de tonicidade, as soluções nasais também podem ter antioxidantes, surfactantes e agentes indutores de viscosidade.
 - b. O efeito da tonicidade e os efeitos específicos de vários fármacos, sais, surfactantes, cossolventes, óleos e conservantes foram investigados no final dos anos 1940 e início dos anos 1950 por Proetz (18). O Exemplo de Prescrição 33.5 usa uma fórmula desenvolvida por Proetz para uma preparação nasal. Um resumo desse trabalho pode ser encontrado na 17ª edição do *Dispensing of Medication*, páginas 913–915. Algumas descobertas úteis na formulação de soluções nasais são dadas aqui (19).
- (1) Embora as narinas possam tolerar uma faixa relativamente ampla de tonicidade sem dor, a isotonicidade é importante. Foi demonstrado que soluções muito hipertônicas

(soluções de cloreto de sódio 4 a 4,5%) e muito hipotônicas (soluções de cloreto de sódio 0,3% ou menos) provocam danos aos cílios nasais.

- (2) Álcool em concentrações de até 10%, quando presente em uma solução isotônica, não ocasiona problemas.
- (3) O cloreto de benzalcônio em concentrações de até 0,1%, se incorporado em uma solução salina isotônica, não provoca danos aos cílios.
- (4) Surfactantes aniônicos, como laurilsulfato de sódio e docusato de sódio, podem ser usados em concentrações de até 0,01% sem dor ou sensação de queimação, mas concentrações de 0,05% provocam desconforto. Os surfactantes não iônicos são aceitáveis em concentrações muito maiores.

III.

SOLUÇÕES PARA INALAÇÃO (1,20)

- A. **Definição:** são formas farmacêuticas “projetadas para serem dispersas em uma corrente de ar e aspiradas pelas vias aéreas quando o paciente inspira” (20). As inalações são administradas por via nasal ou oral, tendo o trato respiratório como sítio-alvo para exercer efeito local ou para absorção sistêmica de um ingrediente ativo. Elas podem ser fármacos, soluções ou suspensões (1).
- B. **Cuidados:** da mesma forma que as formas farmacêuticas oftálmicas e nasais, as inalações devem ser preparadas com muito cuidado e apenas quando não existe alternativa comercial disponível.
- C. **Propriedades desejáveis e ingredientes**
 1. As soluções para inalação devem ser estéreis: a Seção III.F.2.f do *Guidance for Industry* da FDA declara que “Todas as soluções, suspensões e *sprays* para inalação oral contendo água devem ser estéreis” (14). Embora esse guia tenha sido escrito para a indústria farmacêutica, as soluções para inalação manipuladas também devem ser estéreis.
 2. Os veículos comuns para essas soluções são Água Estéril para Inalação e Solução de Cloreto de Sódio a 0,9% para Inalação. Ambas satisfazem os padrões de esterilidade do Capítulo (71) da USP, Testes de esterilidade. Esses veículos não contêm conservantes antimicrobianos, por isso, se forem usados em soluções manipuladas para inalação, estas devem ser acondicionadas e rotuladas para uso único (15) ou um conservante deve ser adicionado à formulação. A Solução de Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção e a Água Estéril para Injeção também são veículos aceitáveis. Pequenas quantidades de co-solventes, como álcool ou glicerina, podem ser adicionadas quando for necessário (20).
 3. Como as soluções oftálmicas e nasais, as soluções para inalação devem apresentar tonicidade tão próxima dos fluidos biológicos quanto possível. O cloreto de sódio é o agente para ajuste de tonicidade mais usado.
 4. Um conservante antimicrobiano é necessário em qualquer solução para inalação dispensada em um frasco de dose múltipla (21). Conservantes que são aprovados para uso interno são aceitáveis para uso nas soluções para inalação; eles são listados e descritos no Capítulo 16. Ao selecionar um conservante, verifique a sua compatibilidade com os ingredientes ativos e os outros adjuvantes adicionados à formulação. Também tenha certeza de que o conservante é ativo no pH da solução para inalação final.
 5. As soluções para inalação podem conter os mesmos adjuvantes usados nas soluções nasais, mas conservantes, antioxidantes, tampões e surfactantes devem ser usados apenas se for necessário e



Nebulizador

a concentração desses agentes deve ser a menor possível. Essas soluções são liberadas em tecidos muito sensíveis nos pulmões, e isso deve ser sempre levado em consideração ao formulá-las.

6. Para uma liberação adequada no trato respiratório, as soluções para inalação devem primeiramente ser nebulizadas para formar gotículas pequenas e uniformes que passam através da boca ou do nariz, da garganta e da árvore brônquica para os bronquíolos e os alvéolos dos pulmões. Os nebulizadores manuais e respiradores com pressão positiva intermitente (RPPI) estão disponíveis para essa finalidade (1).

IV.

SOLUÇÕES PARA IRRIGAÇÃO

- A. **Definição:** São soluções estéreis usadas para molhar, limpar ou irrigar feridas abertas ou cavidades do corpo, como a bexiga (1,20).
- B. **Cuidados:** da mesma forma que as outras soluções estéreis discutidas neste capítulo, as soluções para irrigação devem ser manipuladas com muito cuidado e apenas quando não existir uma opção industrializada disponível. Em 1990, a FDA emitiu uma “carta de alerta” aos farmacêuticos após a morte de dois pacientes internados; o incidente envolveu soluções para irrigação para procedimentos cirúrgicos preparadas incorretamente (2). Tais soluções são administradas em tecidos vulneráveis do corpo e devem ser estéreis; elas devem ser manuseadas da mesma forma que os produtos parenterais.
- C. **Propriedades desejáveis e ingredientes**
 1. As soluções para irrigação devem ser estéreis.
 2. Elas não são indicadas para uso parenteral e devem ser rotuladas com “apenas para irrigação”.
 3. O veículo comum para essas soluções é a água.
 4. Visto que as soluções para irrigação entram em contato com feridas abertas e membranas e tecidos delicados do corpo, considerações especiais devem ser feitas quanto à sua isotonicidade e seu pH. Pode ser necessário o emprego de adjuvantes para alcançar tais objetivos, mas eles devem ser escolhidos com muita cautela.

V.

PROCEDIMENTOS DE MANIPULAÇÃO

- A. Siga os procedimentos comuns de manipulação com relação à verificação de doses e concentrações, estabilidade e compatibilidade dos ingredientes da formulação, seleção dos ingredientes e dos equipamentos, entre outros, conforme destacado no Capítulo 12, Recomendações gerais para a manipulação de medicamentos, e como ilustrado nos exemplos de prescrições dados a seguir. O ASHP *Technical Assistance Bulletin on Pharmacy-Prepared Ophthalmic Products* fornece orientações gerais sobre o preparo das soluções oftálmicas (22). (Disponível no site da American Society of Health-System Pharmacists, <http://www.ashp.org/>, acessado em dezembro de 2007).
- B. Como são formas farmacêuticas estéreis, sua preparação e seu acondicionamento devem ser feitos em ambiente asséptico, como uma capela de fluxo laminar ou um isolador. Uma solução estéril, livre de partículas, pode ser obtida por meio de um dos seguintes métodos.
 1. Usando medicamentos estéreis de uso parenteral como ingredientes da solução, prepare a solução como você faria com uma solução parenteral, usando técnica asséptica e acondicionando da solução em um frasco limpo, livre de partículas e estéril. Ver o Capítulo 32, Princípios Gerais da Manipulação de Formas Farmacêuticas Estéreis, e o Capítulo 34, Preparações parenterais, para uma discussão sobre os princípios e exemplos de prescrições utilizando técnicas para esse tipo de processamento asséptico. Os Exemplos de Prescrição 33.3 e 33.4 neste capítulo ilustram o uso de produtos estéreis industrializados no preparo de soluções oftálmicas.
 2. Prepare a solução usando ingredientes não estéreis, de alta qualidade, e filtre a solução usando um filtro de 0,2 ou 0,22 μm para um frasco de dispensação que esteja limpo, livre de partículas e estéril. Para soluções esterilizadas por filtração bacteriana, um pequeno excesso é preparado para compensar a perda durante a filtração. A compatibilidade e a estabilidade dos ingredientes da preparação devem ser consideradas, pois alguns desses filtros adsorvem certos tipos de moléculas; moléculas grandes, como peptídeos ou proteínas, são particularmente vulneráveis. Os Exemplos de Prescrição 33.1, 33.2 e 33.5 ilustram o uso de unidades de filtração de membrana.
 3. Se uma autoclave estiver disponível, a esterilização final por vapor pode ser usada. Nesse caso, a solução pode ser preparada usando ingredientes não estéreis, mas de alta qualidade, e acondicionada em um frasco adequado, livre de partículas e que seja estável nas condições de temperatura e pressão necessárias para a esterilização por vapor. A preparação é então autoclavada no frasco de dispensação.
 - a. Os procedimentos comuns de controle de qualidade para esterilização por vapor devem ser usados. Dispositivos de monitoramento que rastreiam e registram tempo, temperatura



Esterilização de uma solução manipulada usando filtro de membrana.

e pressão são empregados, assim como é feita a verificação do ciclo da autoclave por meio de indicadores biológicos e outros. No caso das farmácias que têm acesso a autoclaves em instituições como hospitais, os métodos são bem controlados e documentados, conforme requerido pelos padrões de acreditação. Os farmacêuticos que usam seus próprios equipamentos devem utilizar procedimentos operacionais padrões que garantam que os equipamentos e métodos fornecem preparações estéreis. Acidentes com soluções oftálmicas não estéreis, discutidos no início deste capítulo, envolveram procedimentos de esterilização por vapor inadequados (2).

- b. Como a esterilização por vapor usa temperatura e pressão elevadas, considere a estabilidade do fármaco e do frasco sob tais condições antes usar esse método.
- 4. O acondicionamento deve ser feito em um frasco estéril
 - a. Para pequenos volumes de solução, recipientes conta-gotas pré-esterilizados, de 3 mL, 7 mL e 15 mL estão disponíveis junto a fornecedores de materiais para manipulação.
 - b. Uma alternativa para uma preparação oftálmica ou nasal consiste em esvaziar o conteúdo do frasco de um produto estéril industrializado (como solução de lágrima artificial para uma solução oftálmica ou solução salina estéril nasal para uma solução nasal), enxaguá-lo com água estéril e usá-lo para a preparação manipulada.
 - c. Frascos conta-gotas, frascos de *spray* nasal e atuadores nasais (com volume controlado por atomização) estão disponíveis em fornecedores de materiais para manipulação. Se os materiais à venda não forem estéreis, eles devem ser esterilizados antes do uso.
 - d. Geralmente, as soluções estéreis para irrigação são preparadas por meio da adição de ingredientes ao frasco da Água Estéril para Irrigação ou Solução de Cloreto de Sódio para Irrigação. Esse procedimento também fornece um frasco estéril.
 - e. Recipientes não estéreis podem ser esterilizados em autoclave ou pelo óxido de etileno. Antes de utilizar um desses métodos, tenha certeza de que o frasco e os materiais para fechamento suportam as condições de esterilização necessárias.



Frascos conta-gotas esterilizados

Frascos de *spray* nasal

Atuadores nasais

VI.**PRAZO DE VALIDADE****A. Produtos industrializados**

1. Mesmo para produtos industrializados de dose múltipla que contêm conservantes antimicrobianos, prazos de validade mais curtos são recomendados em relação às formas farmacêuticas não estéreis, devido ao risco de contaminação durante a administração e às graves consequências pelo uso de um produto não estéril. Pesquisas têm sido realizadas e artigos foram publicados sobre a perda de esterilidade das soluções oftálmicas sob condições de uso (23). Como resultado, alguns hospitais e instituições de saúde usam a política de descartar produtos oftálmicos 30 dias após a sua abertura. O enfermeiro ou profissional de saúde registra a data no frasco quando o lacre é rompido e o recipiente é aberto pela primeira vez, e qualquer porção não usada é descartada após 30 dias. Para produtos estéreis de dose múltipla, o Capítulo <797> da USP recomenda um prazo de validade de 28 dias após a abertura; essa orientação é para soluções estéreis, industrializadas e conservadas manuseadas por profissionais de saúde (24). O farmacêutico deve considerar as condições de armazenamento e administração requeridas para produtos estéreis dispensados ao estabelecer o prazo de validade.
2. Para produtos industrializados estéreis sem conservantes disponibilizados em quantidades de dose única ou único uso, os fabricantes recomendam a utilização imediata após a remoção do lacre e descarte de qualquer solução não usada. O Capítulo <797> da USP recomenda o limite de uma hora se o frasco for aberto fora de um ambiente ISO Classe 5 controlado e um limite de seis horas caso seja aberto e mantido dentro de um ambiente ISO Classe 5 ou com qualidade de ar superior (24). (Ver o Capítulo 32 para uma discussão sobre as Classes ISO).

B. Soluções manipuladas

As soluções estéreis manipuladas são discutidas nos Capítulos <795> e <797> da USP; usando esses dois capítulos como referência, o prazo de validade mais conservador deve ser empregado.

1. Capítulo <795> da USP

Este capítulo, sobre manipulação de preparações não estéreis, recomenda um prazo máximo de 14 dias para todas as preparações líquidas contendo água preparadas a partir de ingredientes sólidos, quando a estabilidade destes nas formulações for desconhecida (25). É claro que, para fármacos suscetíveis à degradação química, um prazo mais curto deve ser usado.

2. Capítulo <797> da USP

Padrões de prazo de validade específicos para preparações estéreis manipuladas são fornecidos nesse capítulo. Nesse caso, o prazo de validade depende da estabilidade química dos componentes da preparação e das questões sobre esterilidade que são tratadas conforme os níveis de risco do Capítulo <797>. (Ver o Capítulo 32 deste livro para detalhes sobre capítulo <797>).

Supondo a adesão de todas as pessoas envolvidas aos controles ambientais descritos no Capítulo <797> (p. ex., manipulação feita em uma capela ISO Classe 5 localizada em uma área de acesso limitado ISO Classe 7), os períodos de armazenamento máximos por nível de risco são:

- a. Nível de risco baixo: 48 horas a temperatura ambiente controlada; 14 dias a temperatura fria (p. ex., refrigerador) e 45 dias quando congelado (p. ex., *freezer* entre -25 e -10°C).
- b. Nível de risco Médio: 30 horas a temperatura ambiente controlada; sete dias a temperatura fria (p. ex., refrigerador) e 45 dias quando congelado (p. ex., *freezer* entre -25 e -10°C).
- c. Nível de risco alto: 24 horas a temperatura ambiente controlada; três dias a temperatura fria (p. ex., refrigerador) e 45 dias quando congelada (p. ex., *freezer* entre -25 e -10°C) (24).

VII. ACONSELHAMENTO AO PACIENTE

- A. Para uso ambulatorial, tenha certeza de fornecer boas instruções ao paciente ou profissional de saúde sobre como administrar tais soluções, incluindo técnicas para evitar a contaminação do produto e do dispositivo para administração, como conta-gotas ou atuador nasal.
- B. Guias para orientar o paciente sobre a administração adequada e o uso de soluções e pomadas oftálmicas são fornecidos nas Figuras 33.1 e 33.2.

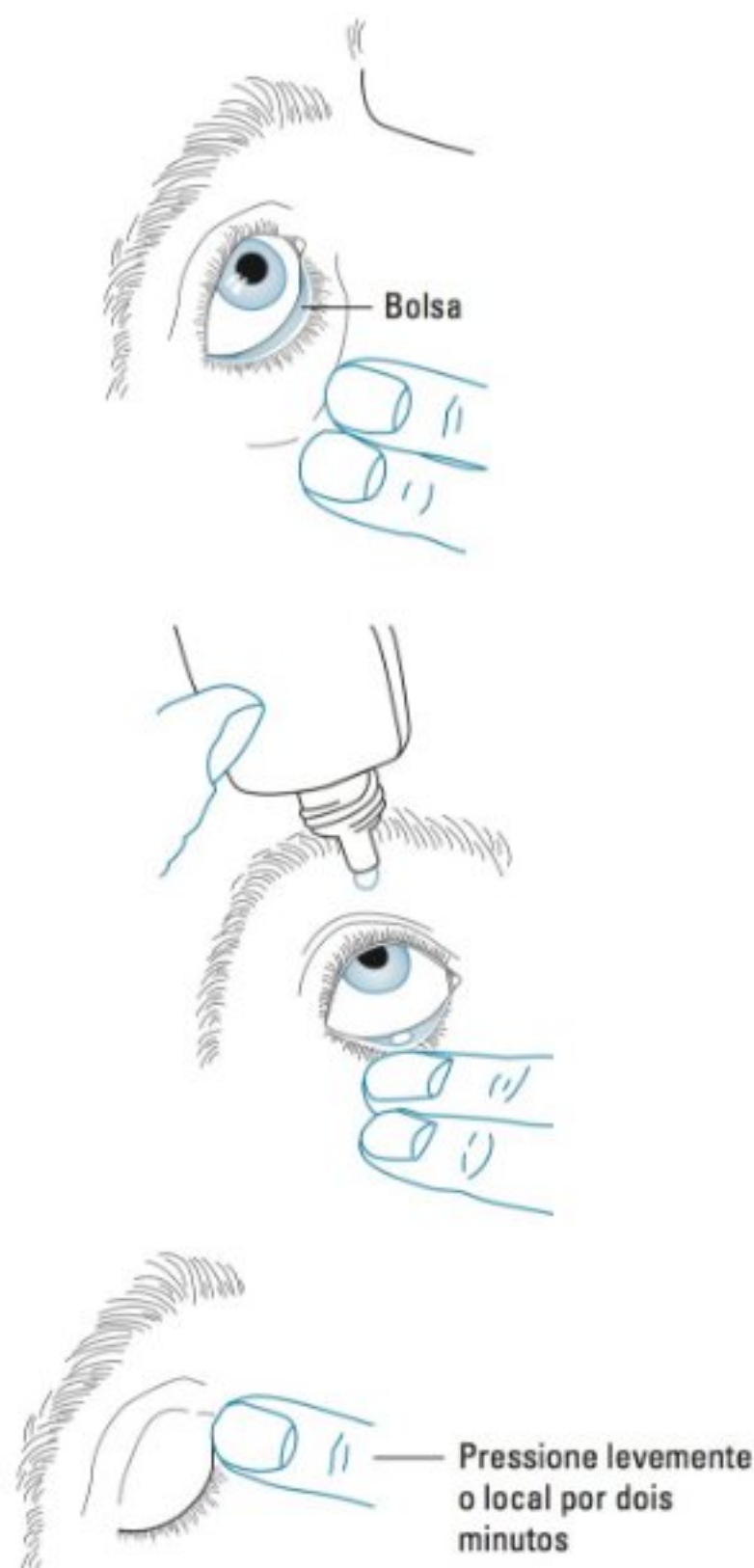


Figura 33.1 Como usar gotas oftálmicas.

1. Lave as mãos com sabão e água morna.
2. Se o frasco do produto for transparente, verifique a solução antes do uso. Caso esteja desbotada ou alterada desde a sua compra (p. ex., partículas na solução, alteração da cor), não a use. Devolva para a farmácia.
3. Caso o recipiente do produto tenha um bulbo de borracha para pressionar, extraia uma pequena quantidade de medicação para o conta-gotas apertando-o e então alivie a pressão no bulbo.
4. Coloque a cabeça para trás com o queixo inclinado e olhando para o teto.
5. Com os olhos abertos, abaixe a pálpebra inferior do olho afetado com seu dedo indicador (ver a primeira ilustração).
6. No "espaço" formado, instile o número indicado de gotas (ver a segunda ilustração).
IMPORTANTE: o conta-gotas ou a ponta para administração devem ser mantidos o mais próximo possível da pálpebra, porém sem tocar o olho. NÃO deixe o conta-gotas ou a ponta encostar em nenhuma superfície.
7. Se for possível, segure a pálpebra aberta e não pisque por 30 segundos.
8. Você pode pressionar seu dedo contra o canto interno do olho por um minuto. Isso manterá o medicamento no local (ver a terceira ilustração).
9. Feche bem o frasco.

LEMBRE-SE:

- Esta é uma solução **estéril**. A contaminação do conta-gotas ou da solução oftálmica pode ocasionar a uma grave infecção ocular. Se você tocar acidentalmente o conta-gotas em qualquer superfície, limpe-o com um pano limpo. Caso suspeite que houve contaminação, consulte seu médico ou farmacêutico.
- Se a irritação persistir ou aumentar, interrompa o uso e consulte seu médico imediatamente.
- Evite o uso de maquiagem nos olhos enquanto durar a terapia com soluções oftálmicas. Se você tiver alguma dúvida, consulte seu farmacêutico ou médico.
- Você pode utilizar um espelho para auxílio quando aplicar as gotas ou pedir a alguém que as instile em você.

(Imagem reimpressa com permissão de Pray, SW. *Nonprescription Product Therapeutics*, Second Edition. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.)



Figura 33.2 Como usar uma pomada oftálmica.

1. Lave as mãos com sabão e água morna.
2. Segure o tubo de pomada na sua mão por alguns minutos, aquecendo-a para amolecer.
3. Limpe devagar a pálpebra afetada com água morna e lenço antes de aplicar a pomada.
4. Esse procedimento deve ser feito na frente de um espelho.
5. Com o olho afetado olhando para cima, puxe a pálpebra inferior para baixo com o dedo indicador para formar uma bolsa.
6. Aperte uma linha fina (aproximadamente $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ polegada ou 6 a 12 mm) de pomada ao longo da bolsa.
IMPORTANTE: tenha cuidado quando aplicar pomada. NÃO deixe a ponta do tubo tocar na pálpebra, no globo ocular, no dedo ou em qualquer outra superfície.
7. Feche devagar o olho e gire o globo ocular para distribuir a pomada. Você pode piscar várias vezes para auxiliar no seu espalhamento.
8. Coloque a tampa no tubo da pomada.
9. Após aplicá-la, sua visão pode ficar borrada por um tempo. Não fique assustado. Em pouco tempo ela vai melhorar; porém, não dirija um carro nem opere máquinas até sua visão clarear.

LEMBRE-SE:

- Esta é uma solução **estéril**. A contaminação da ponta ou da tampa do tubo pode ocasionar uma grave infecção ocular. Se você tocar acidentalmente a ponta em qualquer superfície, limpe-a com um pano limpo. Caso haja suspeita de contaminação, consulte seu médico ou farmacêutico.
- Caso a irritação persista ou aumente, interrompa o tratamento e procure seu médico imediatamente.
- Evite o uso de maquiagem nos olhos enquanto durar a terapia com pomadas oftálmicas. Se você tiver alguma dúvida, consulte seu farmacêutico ou médico.
- Pode ser mais fácil se uma pessoa ajudá-lo na aplicação da pomada.

(Imagem reimpressa com permissão de Pray, SW. Nonprescription Product Therapeutics, Second Edition. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.)

EXEMPLOS DE PRESCRIÇÃO

Conforme indicado anteriormente, as preparações estéreis devem ser manipuladas apenas quando for necessário e com o máximo de cuidado e rigorosa adesão às condições ambientais, ao treinamento pessoal, aos procedimentos assépticos, às condições de armazenamento e aos prazos de validade recomendados. Esses tópicos são discutidos no Capítulo 32 deste livro e no Capítulo <797> da USP. Para as prescrições a seguir, considera-se que todas as condições descritas no Capítulo <797> foram atendidas e que a equipe da manipulação foi adequadamente treinada. Os dois primeiros exemplos de prescrições, que são de preparações obtidas a partir de fármacos e componentes não estéreis, foram incluídos com o objetivo de ilustrar o uso de tampões, de conservantes antimicrobianos e de antioxidantes, métodos para ajuste de tonicidade, procedimentos necessários e prazos de validade específicos para manipulação nessas condições. Como essas preparações são obtidas a partir de materiais não estéreis, elas são classificadas como nível de risco alto, conforme Capítulo <797>, e requerem cuidados e controles adicionais.

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 33.1

CASO: Chelsea von Katrinca é uma paciente de 63 anos, 65,7 kg, 1,60 m de altura que recebeu o diagnóstico de glaucoma três semanas atrás. Ela tem um longo histórico de asma moderada persistente para a qual usa duas doses do inalador de betametasona, duas vezes ao dia, teofilina SR, 300 mg, a cada 12 horas, e albuterol MDI, quando necessário. A paciente teve broncoespasmo em resposta ao ibuprofeno de venda livre e a sulfitos do vinho. Por causa de seu registro de asma e broncoespasmo, o Dr. Paque não quer arriscar usando uma solução oftálmica de β -bloqueador, que é considerada a terapia de primeira linha para glaucoma. Ele indicou inicialmente para a paciente um inibidor da anidrase carbônica tópico, brinzolamida 1%, duas vezes ao dia. Agora ela retornou à clínica de oftalmologia para uma consulta de rotina e sua pressão intraocular ainda está elevada. Dr. Paque quer adicionar gotas oftálmicas de adrenalina a seu regime terapêutico e prescreveu solução oftálmica de cloridrato de adrenalina 1%. A farmacêutica ligou para o médico, pois o perfil de medicamentos da Sra. Von Katrinca indica que ela é alérgica a sulfitos e a Dra. Jorge informou que todos os produtos comerciais a base de adrenalina contêm metabissulfito de sódio como antioxidante. Dr. Paque e a farmacêutica concordaram que uma solução de adrenalina manipulada livre de sulfito deve ser preparada para essa paciente.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
R # 123237	
NOME: Chelsea Von Katrinca	DATA: 00/00/00
ENDEREÇO: Travessa Poodle, 512	
R Adrenalina HCl 1% Tamponar, conservar e tornar isotônica; porém, preparar isenta de sulfito Dispensar 15 mL. Usar cinco frascos de 3 mL JJ J. Jorge 00/00/00 Posologia: instilar 1 gota em cada olho 2 vezes ao dia	
Reutilização de prescrição: 5	Dr. Paque
DEA Nº: _____	

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução Oftálmica de Adrenalina HCl 1%**QUANTIDADE:** 20 mL (5 mL de excesso)**REGISTRO DA FORMULAÇÃO:** OP001**USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA:** Antiglaucoma**VIA DE ADMINISTRAÇÃO:** Oftálmica**INGREDIENTES:**

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Adrenalina HCl	200 mg	Pó branco	Facilmente sol. em água	1%	0,25 a 2%	Redutor da pressão intraocular
Solução de Cloreto de benzalcônio 17% m/v	1 mL (170 mg) medido; 0,012 mL (12 mg) usados	Líquido claro, incolor	Muito sol. em água e álcool	0,01%	0,01%	Conservante antimicrobiano
Injeção de edetato dissódico 150 mg/mL	0,13 mL para 20 mg	Líquido claro, incolor	Solúvel em água	0,1%	0,1%	Agente quelante
Ácido Bórico (cristais)	224 mg	Cristais claros, incolor	Solúvel em água e álcool	1,2%	—	Tampão e agente para ajuste de tonicidade
Água Estéril para Injeção	qsp 20 mL	Líquido claro, incolor	—	—	—	Veículo – solvente

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: A adrenalina é um fármaco de uso oftálmico antigo e bem estabelecido, que foi bem estudado (11,26). Quando presente em solução aquosa, o fármaco é sujeito a oxidação, racemização e reações com bissulfito, um antioxidante que é frequentemente adicionado às soluções de adrenalina para retardar a sua oxidação. Ela é mais estável em pH 3–4. Deve ser protegida da luz e o máximo possível do oxigênio. O ácido bórico tem um efeito protetor contra a oxidação e as reações do bissulfito. Quando tais condições são atendidas, o fármaco é estável em solução (11). O pH das soluções aquosas de cloridrato de adrenalina encontra-se na faixa de 2,2 a 5,0 (26). Para essa forma farmacêutica, o ácido bórico é recomendado como tampão e agente para ajuste de tonicidade (5), e o cloreto de benzalcônio 0,01% é um conservante útil para sais de cloridrato. Como essa solução deve ser preparada sem sulfito, o edetato dissódico é adicionado como um agente quelante para proteger contra oxidação e para potencializar a efetividade conservante do cloreto de benzalcônio (12).

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia USP para solução oftálmica de adrenalina recomenda armazenar em recipientes fechados, protegidos da luz (15). A monografia também afirma que as soluções oftálmicas industrializadas de adrenalina devem ser rotuladas indicando que não devem ser usadas se estiverem róseas ou mais escuras que amarelo claro ou apresentem precipitado. Como discutido anteriormente neste capítulo, as recomendações do Capítulo <797> da USP para preparações estéreis possuem prazo de validade relacionados ao nível de risco e condições de armazenamento (24). Essa preparação apresenta nível de risco alto uma vez que é preparada com ingredientes não estéreis. Isso significa que o prazo de validade máxima é de três dias no refrigerador e 45 dias no *freezer*. Seguindo essas recomendações, os 15 mL da solução serão acondicionados em cinco frascos conta-gotas de uso oftálmico estéreis, de 3 mL cada, com instruções para a paciente armazenar o frasco em uso no refrigerador e descartar após três dias. Os outros recipientes devem ser armazenados no *freezer* e retirados um por um a cada três dias.

PRAZO DE VALIDADE: Embora as soluções de adrenalina preparadas adequadamente sejam bem estáveis, as orientações do Capítulo <797> para preparações estéreis, elaboradas a partir de ingredientes não estéreis, declaram um máximo de três dias quando armazenadas no refrigerador e 45 dias no *freezer* (24). Use um prazo de validade de 30 dias para armazenamento no *freezer* e três dias no refrigerador.

CÁLCULOS

Dose/concentração: A concentração é adequada para o uso indicado.

Quantidade de ingredientes

As quantidades são para 20 mL de solução, permitindo uma perda no processo de filtração.

Ingrediente ativo: Adrenalina HCl (EPI): $1\% \times 20 \text{ mL} = 0,01 \times 20 \text{ mL} = 0,2 \text{ g}$.

Conservante: o cloreto de benzalcônio 0,01% é usado para conservar essa solução. A quantidade necessária:

$$0,1\% \times 20 \text{ mL} = 0,0001 \times 20 \text{ mL} = 0,002 \text{ g} = 2 \text{ mg}$$

A *Practical Pharmacy* tem cloreto de benzalcônio a 17% m/v. Expresso em unidades mais adequadas, ele é 17 g/100 mL = 17.000 mg/100 mL 170 mg/mL. Essa solução é muito concentrada para permitir que a quantidade necessária, 2 mg, seja medida diretamente. Uma alíquota líquido-líquido é mais prática. Uma possibilidade seria retirar 1 mL (170 mg) da solução de cloreto de benzalcônio a 17% com uma seringa de 1 mL. Transferir para uma seringa de 20 mL ou uma proveta de 25 mL e adicionar quantidade suficiente de água estéril para 17 mL. Assim, é obtida uma solução com concentração conveniente de 170 mg/17 mL ou 10 mg/mL. Você pode observar por inspeção que 0,2 mL são necessários para obter 2 mg. Isso deve ser conferido por meio do seguinte cálculo:

$$\left(\frac{10 \text{ mg}}{\text{mL}} \right) \left(\frac{0,2 \text{ mL}}{1} \right) = 2 \text{ mg}$$

Antioxidante: como citado anteriormente, um antioxidante é adicionado com frequência a soluções de adrenalina, pois o fármaco é suscetível à oxidação. O metabissulfito de sódio é o antioxidante usado, mas nesse caso, a paciente é alérgica a ele. A farmacêutica decidiu usar o agente quelante edetato dissódico (EDTA), em uma concentração de 0,1%, para potencializar a estabilidade do fármaco. Os cálculos para obter a quantidade necessária do edetato são:

$$0,1\% \times 20 \text{ mL} = 0,001 \times 20 \text{ mL} = 0,02 \text{ g} = 20 \text{ mg}$$

A farmácia tem edetato dissódico como solução estéril de 150 mg/mL. O volume necessário é:

$$\frac{150 \text{ mg}}{\text{mL}} = \frac{20 \text{ mg}}{x \text{ mL}}; x = 0,13 \text{ mL}$$

Cálculo da isotonicidade

Nota: Neste exemplo, o método de Equivalente em cloreto de sódio é usado para determinar a quantidade de agente necessário para ajuste de tonicidade. Os cristais de ácido bórico são utilizados para ajustar a tonicidade e como agente tamponante. (Os valores de Equivalente em cloreto de sódio para adrenalina HCl (EPI) e ácido bórico podem ser encontrados no Apêndice D e o método é descrito e ilustrado no Capítulo 11, Cálculos de isotonicidade.) Por causa de suas pequenas concentrações nessa preparação, as contribuições de cloreto de benzalcônio e EDTA para isotonicidade são desprezíveis.

O Equivalente em cloreto de sódio para EPI é 0,29 (i.e., 0,29 de NaCl/g EPI).

A quantidade (em g) de NaCl equivalente a 0,2 g de EPI:

$$\frac{0,29 \text{ g de NaCl}}{1 \text{ g de EPI}} = \frac{x \text{ g de NaCl}}{0,2 \text{ g de EPI}}; x = 0,058 \text{ g}$$

Como o NaCl 0,9% em água é isotônico, a quantidade de NaCl necessária para preparar 20 mL de solução isotônica é:

$$0,9\% \times 20 \text{ mL} = 0,009 \times 20 \text{ mL} = 0,18 \text{ g}$$

A quantidade de NaCl necessária para preparar uma solução de EPI 1% isotônica é:

$$0,18 \text{ g} - 0,058 \text{ g} = 0,122 \text{ g NaCl}$$

O Equivalente em cloreto de sódio do ácido bórico é 0,5.

A quantidade de ácido bórico osmoticamente equivalente a 0,122 g de NaCl é:

$$\frac{0,5 \text{ g de NaCl}}{1 \text{ g de BA}} = \frac{0,122 \text{ g de NaCl}}{x \text{ g de BA}}; x = 0,224 \text{ g}$$

Esta é a quantidade de ácido bórico que precisa ser adicionado com 0,2 g de EPI para fazer 20 mL de solução isotônica. Essa quantidade deve ser suficiente para o tamponamento. O ácido bórico tem massa molecular de 62; assim, uma solução 0,224 g/20 mL é aproximadamente 0,2 M.

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisite as fichas de segurança de todos os componentes. Utilize técnica asséptica para preparar essa solução estéril. Remova bijuterias e lave as mãos e antebraços com sabão germicida; vista propés, toucas, use máscara e um avental limpo impermeável (*low-shedding*). Aplique um limpador para mãos à base de álcool, deixe secar e coloque luvas de proteção estéreis, sem talco.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Balança eletrônica, capela de fluxo laminar. Limpe as superfícies da capela com álcool isopropílico estéril 70%, usando um tecido sem algodão.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Pese 200 mg de EPI e 224 mg de ácido bórico. Coloque os seguintes itens na capela: EPI, ácido bórico, frascos de água estéril para injeção, solução concentrada de cloreto de benzalcônio, frasco de EDTA, béquer de 50 mL limpo (que tenha sido lavado com Água Estéril para Injeção e seco com ar); seringas de 1, 3 e 20 mL; agulha filtrante, agulhas comuns, filtro de membrana e cinco frascos conta-gotas estéreis de 3 mL. Usando uma seringa de 20 mL, retire 20 mL de Água Estéril para Injeção do frasco e use para calibrar o béquer em 20 mL. Esvazie e coloque o EPI e ácido bórico pesados no béquer. Utilizando uma seringa de 1 mL, retire 0,13 mL do frasco de EDTA e transfira para o béquer contendo EPI e ácido bórico. Com uma seringa de 3 mL, meça 1 mL de cloreto de benzalcônio 17% e injete através da ponta da seringa de 20 mL. Ponha uma agulha na seringa e puxe água estéril até a marca de 17 mL. Agite para misturar. Utilizando uma nova seringa de 1 mL, retire através da ponta da seringa 0,2 mL dessa diluição e transfira para o béquer contendo EPI, ácido bórico e EDTA. Com uma seringa de 20 mL, retire a água estéril de seu frasco e use para completar a marca de 20 mL do béquer, agite para misturar e dissolver completamente a EPI e BA. Coloque uma unidade filtrante de 5 μ m em uma seringa de 20 mL e aspire 20 mL de solução. Remova o filtro de 5 μ m e coloque um filtro de membrana de 0,22 μ m na ponta da seringa. Com ela na posição perpendicular (sua ponta para cima), retire o ar da seringa e da unidade filtrante e então molhe e preencha essa unidade filtrante até que uma gota da solução seja visível em sua ponta. Em seguida, posicione a seringa com a ponta para baixo e instile uma gota em uma tira de papel indicador de pH; e então, descarte a solução em excesso em uma gaze asséptica ou no béquer. Para finalizar, transfira cinco porções de 3 mL da solução para cinco frascos conta-gotas estéreis de 3 mL. Coloque com cuidado as pontas dos frascos oftálmicos e suas tampas apertando-as para garantir que as pontas conta-gotas estejam presas com segurança. Retire as preparações da capela, rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma solução clara, incolor, com viscosidade aparente da água.

CONTROLE DE QUALIDADE: O pH da preparação foi verificado com papel indicador na faixa de 0–6; pH = 4,5. Os volumes reais finais são verificados e estão de acordo com os volumes teóricos de 5 \times 3 mL mais aproximadamente 4 mL de solução para descarte.

FÓRMULA ORIGINAL PREPARADA POR: Jennie Jorge, Farmacêutica

VERIFICADO POR: Larry Davidow, PhD, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução Oftálmica de cloridrato de adrenalina 1%
QUANTIDADE: 20 mL (5 mL extra) **DATA DA PREPARAÇÃO:** dia/mês/ano **PRAZO DE VALIDADE:** dia/mês/ano
REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OP001 **NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO:** 123237

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Adrenalina HCl	200 mg	JET Labs OS2711	mês/ano	bjf	jj
Solução de Cloreto de Benzalcônio 17% m/v	1 mg (170 mg) medido; 0,012 mL (12 mg) usados	JET Labs OS2712	mês/ano	bjf	jj
Injeção de Edetato dissódico 150 mg/mL	0,13 mL para 20 mg	Sterile Labs PP2713	mês/ano	bjf	jj
Ácido Bórico (cristais)	224 mg	JET Labs OS2714	mês/ano	bjf	jj
Água Estéril para Injeção	qsp 20 mL	Sterile Labs PP2715	mês/ano	bjf	jj

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução clara, incolor com viscosidade aparente da água. O pH da preparação foi verificado com papel indicador na faixa de 0–6; pH = 4,5. Os volumes reais finais foram verificados e estão de acordo com os volumes teóricos de 5×3 mL mais aproximadamente 4 mL de solução extra.

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123237 Farmacêutico: JJ Data: 00/00/00
 Chelsea Von Katrinca Dr. Paque

Instilar uma gota em cada olho duas vezes ao dia.

Adrenalina HCl 1%; cloreto de benzalcônio 0,01% e edetato dissódico 0,1% como conservantes

Descartar ou devolver o frasco à farmácia se a solução mudar de cor ou ficar turva ou se for observada a presença de partículas.

Produto manipulado Quantidade: 5×3 mL

Reutilização da prescrição: 5 Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: para os olhos. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico. Armazene o frasco em uso no refrigerador e descarte após três dias; os outros no freezer até o momento da administração.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Von Katrinca. Acho que você me conhece, sou sua farmacêutica Jennie Jorge. Eu acabei de preparar essa solução especialmente para você. Tenho conhecimento que a Sra. tem reações adversas a sulfitos e produtos industrializados desse tipo geralmente os contêm; por isso, Dr. Paque e eu resolvemos preparar em produto livre de sulfitos. Seu histórico de medicamentos

informa que também teve uma reação adversa ao ibuprofeno; você tem alergia a algum outro medicamento? Sei que está usando vários medicamentos para asma. Como está a terapia? Está livre dos ataques de asma? Também consta no seu histórico que a Sra. teve o diagnóstico recente de glaucoma e iniciou as gotas de brinzolamida, ou Azopt. Dr. Paque disse que elas não estavam controlando bem seu problema; assim, adicionamos essa solução de adrenalina ao seu regime terapêutico. O que seu médico lhe falou sobre esse medicamento? Você deve instilar uma gota em cada olho duas vezes ao dia. Você deve dar um intervalo de 10 minutos após a instilação do outro medicamento oftálmico. Isso permitirá que seus olhos parem de lacrimejar de forma que o fármaco não seja desperdiçado. Creio que já conversamos sobre a técnica correta de administração das gotas oftálmicas quando a Sra. pegou o medicamento Azopt. Você deve pressionar um pouco o canto interno do seu olho após instilar as gotas para mantê-las no local para que tenham o efeito desejado. Você gostaria que eu repetisse a explicação? Acredito que você não terá problemas com essas gotas, mas avise o Dr. Paque se apresentar alguma irritação ocular que não desapareça. Eu acondicionei o medicamento em cinco frascos conta-gotas oftálmicos, estéreis, de 3 mL. A Sra. deve armazenar o frasco em uso no refrigerador e descartá-lo após três dias e manter os outros frascos no freezer, retirando um por um conforme o uso. As gotas devem ser mantidas fora do alcance de crianças. Se você perceber alguma alteração na cor ou turvação ou partículas na solução, não a use; devolva o frasco para mim na farmácia. Descarte o recipiente não usado após um mês (data fornecida). A prescrição pode ser reutilizada cinco vezes, mas acredito que o Dr. Paque quer vê-la em duas semanas para avaliar sua condição e como as gotas estão agindo. Quer fazer alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 33.2

CASO: A prescrição fornecida aqui para Shelby Richards é uma solução oftálmica de nitrato de pilocarpina 2%. Conforme foi discutido para a solução de adrenalina, esta solução é usada como terapia de segunda linha no tratamento do glaucoma. Essa solução está disponível como produto industrializado, assim, a menos que o produto não seja temporariamente fornecido ou for descontinuado, ela não seria preparada em uma farmácia. A solução oftálmica de pilocarpina, que ocasionalmente é manipulada, apresenta uma concentração mais baixa, que não é disponível comercialmente. Nesse caso, uma solução oftálmica industrializada de pilocarpina (como cloridrato ou nitrato) pode ser diluída com uma solução de lágrima artificial comercial. Na seleção do produto de lágrima artificial, escolha um que use o mesmo sistema conservante que o produto contendo pilocarpina. Isso evitará o problema de diluir o conservante antimicrobiano abaixo de sua concentração eficaz. Também verifique outros componentes em ambos os produtos para ter certeza de que não existem problemas de incompatibilidades. Um exemplo de prescrição é fornecido aqui para ilustrar o uso de outros adjuvantes e um método alternativo para determinar a isotonicidade.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
Rx # 123248	
NOME: <i>Shelby Richards</i>	DATA: <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Rua Schweppe, 982</i>	
Rx	<i>Nitrato de pilocarpina 2%</i>
	<i>Tamponar, conservar e tornar isotônica</i>
	<i>Dispensar 15 mL</i>
	<i>Usar 5 frascos de 3 mL JJ</i>
	<i>Posologia: uma gota em cada olho duas vezes ao dia</i>
Reutilização da prescrição: <i>2</i>	Dr. <i>P. V. Heider</i>
	DEA Nº: _____
	<i>Bernie Brewer 00/00/00</i>

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução Oftálmica de Nitrato de Pilocarpina 2%
QUANTIDADE: 20 mL (5 mL extra) **REGISTRO DA FORMULAÇÃO:** OP002
USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Antiglaucoma **VIA DE ADMINISTRAÇÃO:** Oftálmica

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação entre doses		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Nitrato de Pilocarpina	0,4 g	Pó branco	1 g/4 mL de água	2%	0,5 a 6%	Glaucoma
Solução de Nitrato fenilmercúrico 1:10000	8 mL	Líquido claro, incolor	Muito sol. em água	0,004%	0,002 a 0,004%	Conservante
Solução – estoque de ácido de Sorensen	14 mL medidos; 6,8 mL usados	Líquido claro, incolor	Misc. em água	—	—	Agente tampo- nante, veículo
Solução – estoque de base de Sorensen	6 mL medidos; 2,9 mL usados	Líquido claro, incolor	Misc. em água	—	—	Agente tampo- nante, veículo
Nitrato de Sódio	147 mg pesados; 71 mg usados	Pó branco	1 g/1,1 mL de água	—	—	Agente para ajuste da isotonicidade
Água Estéril	2,3 mL	Líquido claro, incolor	—	—	—	Veículo

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: A pilocarpina é um fármaco de uso oftálmico antigo e bem estabelecido, que foi bem estudado (27,28). É mais estável em pH 5, sendo bem estável mesmo após passar pelo processo de autoclavagem. É recomendado proteger essa solução da luz. O nitrato fenilmercúrico (PMN) 0,004% é escolhido como conservante, uma vez que o nitrato de pilocarpina é incompatível com o cloreto de benzalcônio. A USP XXI recomenda o uso do Tampão Fosfato de Sorensen em pH 6,5 para soluções oftálmicas de pilocarpina (4), mas o ácido bórico também pode ser empregado.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia USP para Solução Oftálmica de Nitrato de Pilocarpina recomenda o armazenamento em recipientes fechados, protegidos da luz (15). Como discutido anteriormente neste capítulo, as orientações do Capítulo <797> da USP para preparações estéreis fornecem prazos de validade relacionados ao nível de risco e às condições de armazenamento (24). Essa preparação é classificada com de alto risco, pois é preparada a partir ingredientes não estéreis. Usando essas informações, os 15 mL da solução serão acondicionados em cinco frascos conta-gotas de uso oftálmico e estéreis de 3 mL cada, com instruções para o paciente armazenar o que estiver em uso no refrigerador e descartar após três dias. Os outros devem ser armazenados no *freezer* e retirados um por um, conforme o uso, e armazenados no refrigerador.

PRAZO DE VALIDADE: Embora essa preparação seja bem estável, as diretrizes do Capítulo <797> para produtos esterilizados elaborados com ingredientes não estéreis indicam um máximo de três dias, quando armazenadas no refrigerador, e 45 dias, no *freezer* (24). Use uma PRAZO DE VALIDADE de 30 dias com armazenamento no *freezer* e três dias no refrigerador.

CÁLCULOS

Dose/concentração: A concentração é adequada para o uso indicado.

Quantidade de ingredientes:

Nota: Calcular para um excesso de 5 mL: $15\text{ mL} + 5\text{ mL} = 20\text{ mL}$

Ingrediente ativo: pilocarpina NO_3 : $2\% \times 20\text{ mL} = 0,4\text{ g}$

Conservante: nitrato de fenilmercúrio 0,004% é o escolhido (o cloreto de benzalcônio é incompatível com o nitrato de pilocarpina). A quantidade necessária para conservar a solução é: $0,004\% \times 20\text{ mL} = 0,00004 \times 20\text{ mL} = 0,0008\text{ g}$.

A farmácia tem uma solução-estoque de nitrato de fenilmercúrio 1:10000. A quantidade necessária dessa solução é calculada como:

$$\frac{1 \text{ g de PMN}}{10.000 \text{ mL de solução}} = \frac{0,0008 \text{ g de PMN}}{x \text{ mL de solução}}; x = 8 \text{ mL}$$

Tampão: o Tampão de Fosfato Modificado de Sorensen's com pH 6,5 é o escolhido. A farmácia tem as soluções-estoque ácida e básica. O farmacêutico Brewer decidiu preparar 20 mL de tampão e vai torná-lo isotônico com nitrato de sódio, pois o cloreto de sódio é incompatível com nitrato de fenilmercúrio. Ao consultar a Tabela 18.3, no Capítulo 18, para a fórmula do Tampão de Fosfato Modificado de Sorensen, o manipulador determinou que, para obter um pH de 6,5, as soluções-estoque ácida e básica devem ser misturadas em uma proporção de 7:3.

Solução ácida (solução de fosfato de sódio monobásico): $20 \text{ mL} \times 0,7 = 14 \text{ mL}$

Solução básica (solução de fosfato de sódio dibásico): $20 \text{ mL} \times 0,3 = 6 \text{ mL}$

A partir da Tabela 18.3, a quantidade de NaCl necessária para preparar 100 mL dessa solução-tampão isotônica é 0,5 g. Para 20 mL, a quantia é:

$$\frac{0,5 \text{ g de NaCl}}{100 \text{ mL de solução}} = \frac{x \text{ g de NaCl}}{20 \text{ mL de solução}}; x = 0,1 \text{ g NaCl}$$

O nitrato de sódio tem um Equivalente em Cloreto de Sódio de 0,68. A quantidade de nitrato de sódio equivalente a 0,1 g de NaCl é:

$$\frac{0,68 \text{ g de NaCl}}{1 \text{ g de NaNO}_3} = \frac{0,1 \text{ g de NaCl}}{x \text{ g de NaNO}_3}; x = 0,147 \text{ g NaNO}_3$$

Cálculo da isotonicidade

Com um sistema de mistura de tampão como o Tampão Fosfato Modificado de Sorenson's, o método mais fácil para cálculo da isotonicidade é o Método da USP (também chamado de Sprowls ou White-Vincent, que é discutido no Capítulo 11, Cálculos de isotonicidade). Usando os valores do Apêndice D, o volume de água para tornar 1 g de pilocarpina isotônica é 25,7 mL; para preparar 0,4 g é:

$$\frac{1 \text{ g de pilocarpina NO}_3}{25,7 \text{ mL de água}} = \frac{0,4 \text{ g de pilocarpina NO}_3}{x \text{ mL de água}}; x = 10,3 \text{ mL}$$

O volume aproximado de Tampão de Fosfato Modificado de Sorenson isotônico necessário é:

$$20 \text{ mL} - 10,3 \text{ mL} = 9,7 \text{ mL}$$

Lembre-se: do ponto de vista da isotonicidade, a alíquota da solução de nitrato de fenilmercúrio é semelhante à da água uma vez que o teor de nitrato de fenilmercúrio é muito pequeno; dessa forma, 8 mL dos 10,3 mL de água para preparar 0,4 g de pilocarpina NO₃ isotônica vem da alíquota da solução de nitrato de fenilmercúrio.

Os seguintes cálculos não são necessários para essa preparação. São apresentados aqui para ilustrar o método do abaixamento do ponto de congelamento para os cálculos de isotonicidade e o uso de ácido bórico como agente para ajuste de tonicidade. (Os valores de isotonicidade são apresentados no Apêndice D e esse método é discutido no Capítulo 11.)

O abaixamento do ponto de congelamento de uma solução a 1% de nitrato de pilocarpina = 0,14°C.

O abaixamento do ponto de congelamento de uma solução a 2% de nitrato de pilocarpina é calculada:

$$\frac{1\% \text{ de pilocarpina NO}_3}{0,14^\circ\text{C}} = \frac{2\% \text{ de pilocarpina NO}_3}{x^\circ\text{C}}; x = 0,28^\circ\text{C}$$

A quantidade necessária de abaixamento do ponto de congelamento adicional para isotonicidade:

$$0,52^\circ\text{C} - 0,28^\circ\text{C} = 0,24^\circ\text{C}$$

A solução de ácido bórico 1,9% é isotônica e tem um abaixamento do ponto de congelamento de 0,52°C. A porcentagem de ácido bórico necessária para ter um abaixamento de 0,24°C é calculada:

$$\frac{1,9\% \text{ de BA}}{0,52^\circ\text{C}} = \frac{x\% \text{ de BA}}{0,24^\circ\text{C}}; x = 0,88\%$$

A quantidade em gramas de ácido bórico necessária nessa concentração para 20 mL de solução é:

$$\frac{0,88 \text{ g de BA}}{100 \text{ mL de solução}} = \frac{x \text{ g de BA}}{20 \text{ mL}}; x = 0,176 \text{ g}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revisite as fichas de segurança de todos os componentes. Use uma técnica asséptica para preparar solução estéril. Tire as bijuterias e lave as mãos e os antebraços com sabão germicida. Vista propés, toucas, use uma máscara e um avental limpo impermeável (*low-shedding*). Aplique um limpador para mãos à base de álcool, deixe secar e coloque luvas de proteção assépticas, sem talco.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Balança eletrônica, capela de fluxo laminar. Limpe as superfícies da capela com álcool isopropílico estéril 70% usando um tecido sem algodão.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Prepare a solução-tampão isotônica conforme segue: pese 0,147 g de nitrato de sódio e coloque em um béquer limpo. Meça 14 mL de solução ácida de Sorensen e 6 mL de solução básica de Sorensen e adicione-as ao nitrato de sódio. Agite para dissolver. Pese 0,4 g de nitrato de pilocarpina. Ponha os seguintes itens na capela: pilocarpina, solução-tampão isotônica, solução de nitrato de fenilmercúrio 1:10.000, frascos de Água Estéril para Injeção, béquer de 50 mL limpo (que tenha sido enxaguado com água estéril para injeção e seco com ar); seringas de 3, 10 e 20 mL; agulha filtrante, agulhas comuns, filtro de membrana, papel indicador de pH e cinco frascos conta-gotas estéreis de 3 mL. Com uma seringa de 20 mL, retire 20 mL de Água Estéril para Injeção e use para calibrar o béquer em 20 mL. Esvazie e coloque a pilocarpina pesada nele. Usando uma seringa de 10 mL, retire 8 mL de solução de nitrato de fenilmercúrio 1:10000 e adicione à pilocarpina. Agite para dissolver. Com uma seringa de 3 mL, retire 2,3 mL de Água Estéril do frasco e adicione a solução de nitrato de pilocarpina. Agite para dissolver. Utilize a solução-tampão preparada anteriormente para completar o volume da solução de nitrato de pilocarpina para 20 mL. Agite para misturar bem. Verifique se apresenta precipitação e instile uma gota de solução em uma fita de papel indicador de pH e registre o resultado. Coloque uma unidade filtrante de 5 µm em uma seringa de 20 mL e aspire 20 mL de solução do fármaco para a seringa. Remova essa unidade e coloque uma unidade de filtração de membrana de 0,22 µm na ponta da seringa. Com a seringa na posição perpendicular (sua ponta para cima), retire o ar da seringa e da unidade filtrante; molhe e encha essa unidade até que uma gota da solução esteja visível na sua ponta. Em seguida, posicione a seringa com a ponta para baixo e filtre 5 mL do excesso de solução para uma gaze estéril ou béquer. Por fim, transfira os 15 mL desejados da solução para cinco frascos conta-gotas estéreis de 3 mL. Insira com cuidado os batoques do frasco oftálmico e as suas tampas, apertando-as para garantir que estejam presas com segurança. Remova as preparações da capela, rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação é uma solução clara, incolor com viscosidade aparente igual à da água.

CONTROLE DE QUALIDADE: O pH da preparação foi verificado com fitas de papel indicador na faixa de 2–9; pH = 6,5. Os volumes reais finais são verificados e estão de acordo com os volumes teóricos de 5 × 3 mL mais aproximadamente 4 mL de solução excedente.

FÓRMULA ORIGINAL PREPARADA POR: Bernie Brewer, Farmacêutico

VERIFICADO POR: Larry Davidow, PhD, RPh

FÓRMULA-PADRÃO**NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO:** Solução Oftálmica de Pilocarpina NO₃ 2%**QUANTIDADE:** 20 mL (5 mL extra)**DATA DA PREPARAÇÃO:** dia/mês/ano**PRAZO DE VALIDADE:** dia/mês/ano**REGISTRO DA
FORMULAÇÃO:** OP002**NÚMERO CONTROLE
DA PRESCRIÇÃO:** 123248**INGREDIENTES USADOS:**

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Nitrato de pilocarpina	0,4 g	JET Labs OS2721	mês/ano	bjf	bb
Solução de Nitrato fenilmercúrico 1:10.000	8 mL	Prac. Pharmacy JD8422	mês/ano	bjf	bb
Solução – estoque de Ácido de Sorensen	14 mL medidos; 6,8 mL usados	Prac. Pharmacy JD8423	mês/ano	bjf	bb
Solução – estoque de Base de Sorensen	6 mL medidos; 2,9 mL usados	Prac. Pharmacy JD8424	mês/ano	bjf	bb
Nitrato de Sódio	147 mg pesados; 71 mg usados	JET Labs OS2725	mês/ano	bjf	bb
Água Estéril	2,3 mL	Sterile labs PP2715	mês/ano	bjf	bb

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução clara, incolor, com viscosidade aparente igual à da água. O pH da preparação foi verificado com fita de papel indicador na faixa de 2–9; pH = 6,5. Os volumes reais finais foram verificados e estavam de acordo com os volumes teóricos de 5×3 mL mais aproximadamente 4 mL de solução excedente.

RÓTULO

FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123248

Farmacêutico: BB

Data: 00/00/00

Shelby Richards

Dr. Patsy Heider

Instilar uma gota em cada olho quatro vezes ao dia.

Nitrato de pilocarpina 2%; contém: nitrato fenilmercúrico 0,004% como conservante.

Produto manipulado

Quantidade: 5×3 mL

Reutilização da prescrição: 2

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: para os olhos. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico. Armazene o frasco em uso no refrigerador e descarte após três dias; mantenha os demais no freezer até o momento da administração.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sra. Richard, sou seu farmacêutico, Bernie Brewer. Você tem alergia a medicamentos? (Se sim, qual reação apresentou?) O que a Sra. sabe sobre esse medicamento? Está usando mais algum medicamento? Você usa lentes de contato? Esse medicamento são gotas oftálmicas de nitrato de pilocarpina usadas para glaucoma. Instile uma gota em cada olho, quatro vezes ao dia. Vou lhe dar uma folha com instruções sobre como usar as gotas e gostaria de revisar o procedimento com você. Use esse medicamento durante o período que seu médico indicou ou até ele informá-la para parar. As gotas podem arder um pouco; se elas se tornarem muito irritantes ou provocarem forte vermelhidão ou inchaço nos seus olhos, procure seu médico. Como elas vão contrair suas pupilas, pode perceber uma visão reduzida à noite ou em outras condições de pouca luminosidade. Esse medicamento também causará visão borrada. Eu acondicionei a solução em cinco frascos conta-gotas oftálmicos estéreis de 3 mL. Você deve armazenar o que estiver em uso no refrigerador e descartá-lo após três dias; os demais devem ser armazenados no freezer e retirados um por um, conforme o uso, e armazenado no refrigerador. Mantenha fora do alcance de crianças. Cada vez que você usar a solução, verifique para ter certeza de que está clara e não apresente partículas. Se perceber algo estranho, não a use e devolva para a farmácia. Descarte o recipiente não usado após um mês (data fornecida). A Sra. pode reutilizar a prescrição duas vezes. Quer fazer alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 33.3

CASO: Melvin Dean é um homem de 67 anos, 76,5 kg, 1,70 m de altura que recebeu diagnóstico de úlcera bacteriana da córnea no olho direito. Dr. Smitby descobriu que a concentração do medicamento à base de tobramicina disponível no comércio é muito baixa para tratar efetivamente essa condição e consultou a farmacêutica Patsy Wineswig sobre o uso de uma solução oftálmica fortificada. A Dra. Wineswig sugeriu uma solução oftálmica de tobramicina 1% que está na média da faixa de 0,91 a 1,36% m/v, relatada como sendo eficaz para esse problema (29–31). No momento Sr. Dean está usando pravastatina 20 mg ao dia para colesterol alto e lisinopril 10 mg e hidroclorotiazida 25 mg diariamente para hipertensão.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
	R # 123255
NOME: <i>Melvin Dean</i>	DATA: <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Avenida Highland, 777</i>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;">R</div> <div style="width: 70%;"> <i>Solução Oftálmica Fortificada de Tobramicina 1%</i> <i>Dispensar 5 mL</i> <i>Posologia: instilar uma gota no olho direito a cada hora hoje, então a cada quatro horas por sete dias.</i> </div> </div>	
P. Wineswig 00/00/00	
Reutilização da prescrição: <i>nenhuma</i>	Dr. <i>Lance Smitby</i>
	DEA Nº: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução Oftálmica de Tobramicina 1%.

QUANTIDADE: 5 mL

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Antibiótico

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OP003

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oftálmica

INGREDIENTES: (para 5 mL, sem extra)

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação de dose		Emprego na Prescrição
				Dada	Usual	
Solução Oftálmica de Tobramicina 0,3%	4 mL	Líquido claro, incolor	Misc. em água	1% (tobramicina)	0,3 a 1,4% (tobramicina)	Antibiótico
Injeção de Tobramicina 40 mg/mL	1 mL	Líquido claro, incolor	Misc. em água	1% (tobramicina)	0,3 a 1,4% (tobramicina)	Antibiótico

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: As soluções oftálmicas fortificadas de tobramicina são geralmente preparadas com Solução Oftálmica de Tobramicina e Injeção de Tobramicina comerciais. Na faixa de concentração de 9,1 a 13,6 mg/mL (0,91 a 1,36% m/v), a solução é estável por pelo menos 91 dias, quando armazenada a 8°C (29,30). A solução oftálmica de tobramicina está disponível a partir de vários fabricantes; todas são conservadas com cloreto de benzalcônio 0,01% e contêm ácido bórico. A injeção contém fenol, bissulfito de sódio e EDTA.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia da USP para Solução Oftálmica de Tobramicina recomenda mantê-la em recipientes fechados e evitar a exposição ao calor excessivo (15). É recomendado armazenar no refrigerador.

PRAZO DE VALIDADE: Embora a preparação tenha sido testada para ser quimicamente estável por 91 dias, quando armazenada a 8°C, o número e o tipo de ingredientes e a manipulação a classificam como sendo de nível de risco baixo, conforme Capítulo (797) da USP, o que permite um prazo de validade máximo de 14 dias. Esse prazo de validade pressupõe que a preparação foi realizada usando os controles ambientais recomendados e que a solução final é armazenada no refrigerador. Visto que essa solução será usada em casa e retirada com frequência do refrigerador para administração, um prazo de validade de 10 dias é estabelecido. Esse prazo deve ser adequado, uma vez que o período de tratamento é de apenas oito dias.

CÁLCULOS

Dose/concentração: Mesmo que a concentração da solução oftálmica comercial seja 0,3%, existem vários relatos de uso com sucesso deste antibiótico entre 0,91 e 1,36% (29–31).

Quantidade de ingredientes

Os ingredientes disponíveis para a preparação dessa solução fortificada são a Solução Oftálmica de Tobramicina 0,3% e a Injeção de Tobramicina 40 mg/mL. O volume de cada uma das soluções é calculado usando álgebra ou ligação cruzada. Ambos os métodos são apresentados aqui. Em cada caso, as concentrações das soluções devem ser expressas em formato simples, como porcentagem ou miligramas por mililitro. Essa conversão é apresentada primeiro.

Solução Oftálmica de Tobramicina: 0,3% = 0,3 g/100 mL = 300 mg/100 mL = 3 mg/mL

Injeção de Tobramicina 40 mg/mL: 40 mg/mL = 0,04 g/mL = 4 g/100 mL = 4%

Por álgebra:

Primeiro, os volumes das duas soluções são somados ao volume final de 5 mL da preparação:

$$V_I + V_O = 5 \text{ mL ou } V_I = 5 \text{ mL} - V_O$$

em que V_I = volume da injeção (4% ou 40 mg/mL)

V_O = volume da solução oftálmica 0,3%

Segundo, a soma da porcentagem de cada solução multiplicada pelo seu volume é igual ao percentual final desejado multiplicado pelo volume final desejado (o exemplo usa a concentração em porcentagem):

$$0,3\% (V_0) + 4\% (5 - V_0) = 1\% (5)$$

$$0,003 V_0 + 0,04 (5 - V_0) = 0,01 (5)$$

$$0,003 V_0 + 0,2 - 0,04 V_0 = 0,05$$

$$0,037 V_0 = 0,15$$

$$V_0 = 4,054 \approx 4 \text{ mL}$$

$$V_i = 5 \text{ mL} - 4 \text{ mL} = 1 \text{ mL}$$

Por ligação cruzada:

4,0	0,7	partes de injeção 40 mg/mL (4%)
	1,0	
0,3	3,0	partes de solução oftálmica 0,3%
	3,7	total de partes

O volume de Solução Oftálmica de Tobramicina 0,3% é calculado como:

$$\frac{3 \text{ partes de oft. 0,3\%}}{3,7 \text{ total de partes}} = \frac{x \text{ mL de oft. 0,3\%}}{5 \text{ mL total de partes}}; x = 4,05 \text{ mL} \approx 4 \text{ mL de solução oft. 0,3\%}$$

O volume de Injeção de Tobramicina 40 mg/mL (4%) é calculado como:

$$\frac{0,7 \text{ partes de injeção}}{3,7 \text{ total de partes}} = \frac{x \text{ mL partes de injeção}}{5 \text{ mL de total}}; x = 0,95 \text{ mL} \approx 1 \text{ mL de injeção}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise as fichas de segurança de todos os componentes. Use técnica asséptica para preparar essa solução estéril. Retire bijuterias e lave as mãos e os antebraços com sabão germicida. Vista propés, toucas, use uma máscara e um avental limpo pouco impermeável (*low-shedding*). Aplique um limpador para mãos à base de álcool, deixe secar e coloque luvas de proteção estéreis, sem talco.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Capela de fluxo laminar. Limpe a superfície da capela com álcool isopropílico estéril 70% usando um tecido sem algodão.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Coloque os seguintes itens na capela: as soluções do fármaco, duas seringas de 3 mL, uma unidade filtrante e agulhas comuns. Remova a tampa e o batoque do conta-gotas do frasco da Solução Oftálmica de Tobramicina 0,3% comercial. O batoque deve ser removido com cuidado para evitar contaminação; isso pode ser feito usando uma tampa frouxa para inclinar o batoque até deslocá-lo do frasco. Deixe o batoque do conta-gotas dentro da tampa do recipiente na capela para evitar a sua contaminação. (**Nota:** um método alternativo é usar uma agulha fina para fazer as transferências pela ponta do conta-gotas, mas esse método requer muito cuidado para evitar aumento do orifício do batoque.) Usando uma seringa de 3 mL, retire 1 mL de solução oftálmica do frasco e descarte-a. Prenda a unidade filtrante 5 µm em uma seringa de 3 mL e extraia um pequeno excesso de 1 mL da solução a partir do frasco de Injeção de Tobramicina 40 mg/mL. Remova a unidade filtrante e coloque uma agulha comum. Com a seringa posicionada com a agulha para cima, retire as bolhas de ar e encha a nova agulha; então, com ela para baixo, descarte o excesso da solução em uma gaze estéril ou em um recipiente para descarte, de modo que o volume na seringa seja 1 mL. Transfira 1 mL da injeção para o frasco da solução oftálmica. Cuidadosamente, usando a tampa do recipiente dessa solução, recoloca o batoque no frasco e aperte-o no lugar; feche a tampa do frasco e agite para misturar a solução. Ponha uma gota da solução no papel indicador de pH e registre o valor. Remova a preparação da capela; rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação deve ser uma solução clara, incolor com viscosidade aparente igual à da água.

CONTROLE DE QUALIDADE: O pH da preparação pode ser verificado ao colocar uma gota da solução finalizada no papel indicador de pH (faixa de 4–9), enquanto o recipiente final ainda está na capela; pH = 7,5. O volume retirado do frasco de injeção para a seringa é verificado como sendo 1 mL, e o volume remanescente do frasco de 2 mL é de aproximadamente 1 mL. Isso está de acordo com o volume teórico restante. A quantidade retirada do frasco da solução oftálmica é 1 mL e a quantidade da solução final no frasco de 5 mL está no nível adequado.

FÓRMULA ORIGINAL PREPARADA POR: Patsy Wineswig, RPh

VERIFICADO POR: Larry Davidow, PhD, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução Oftálmica de Tobramicina 1%

QUANTIDADE: 5 mL

DATA DA PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OP003

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123255

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Solução Oftálmica de Tobramicina 0,3%	4 mL	BJF Generics OB2726	mês/ano	bjf	pw
Injeção de Tobramicina 40 mg/mL	1 mL	BJF Generics PP2715	mês/ano	bjf	pw

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução clara, incolor, com viscosidade aparente igual à da água. O pH da preparação foi verificado ao instilar uma gota da solução finalizada no papel indicador de pH na faixa de 4–9: pH = 7,5. O volume a partir do frasco de injeção na seringa foi verificado como sendo 1 mL, e o volume remanescente era aproximadamente 1 mL, o que está de acordo com o volume teórico que deve restar. A quantidade retirada do frasco da solução é 1 mL e a quantidade da solução finalizada no frasco de 5 mL está no nível adequado.

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123255
 Melvin Dean

Farmacêutico: Pw Data: 00/00/00
 Dr. Lance Smithby

Instilar uma gota no olho direito a cada hora hoje; e, após, a cada quatro horas por sete dias.

Solução Oftálmica de Tobramicina 1%; contém: cloreto de benzalcônio como conservante.

Produto manipulado

Quantidade: 5 mL

Reutilização da prescrição: nenhum

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: para os olhos. Mantenha no refrigerador, não congele. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sr. Dean. Sou sua farmacêutica, Patsy Wineswig. Você tem alergia a medicamentos? Seu histórico indica que está usando pravastatina, lisinopril e hidroclorotiazida. Isso está atualizado? Você usa lentes de contato? O que o Dr. Smitby lhe falou sobre este medicamento? São gotas oftálmicas de tobramicina, que serão usadas para tratar a infecção no seu olho. Instile uma gota no olho direito de hora em hora hoje e a cada quatro horas por sete dias. Gostaríamos que você usasse a solução dentro do horário sem que precise acordar apenas para instilá-la; então, coloque uma gota no seu olho assim que levantar pela manhã e separe as doses em aproximadamente quatro horas, de modo que você possa instilar uma gota um pouco antes de ir dormir. Se você se levantar durante a noite e já tiver passado 3 a 4 horas após a última aplicação, coloque uma gota. Você compreende o que quero dizer? Vou lhe dar uma folha com instruções que o ajudarão a usar o medicamento e gostaria de revisar o procedimento com você. Tenha muito cuidado para não contaminar o batoque do conta-gotas ao tocá-lo no seu olho ou na sua pele. Seria melhor se tivesse alguém em casa para ajudá-lo a instilar a solução no seu olho. Use essa medicação pelos oito dias da terapia. As gotas podem arder um pouco; se elas se tornarem muito irritantes ou provocarem forte vermelhidão ou inchaço nos olhos, procure o Dr. Smitby imediatamente. Armazene no refrigerador, mas não congele. Retire o produto do refrigerador um pouco antes de usar para que ele aqueça a uma temperatura próxima da ambiente. Mantenha fora do alcance de crianças. Descarte o medicamento não usado assim que sua terapia de oito dias tiver terminado e, com certeza, após 10 dias (data fornecida). O Sr. não pode guardar esse medicamento para infecções futuras, pois ele não é estável e, além disso, pode ocorrer contaminação acidental usando-o. Seu médico não autorizou reutilizar a receita. Quando Dr. Smitby quer vê-lo para uma consulta de revisão? Você tem alguma pergunta?



EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 33.4

CASO: Dr. Jon Dropp é um homem de 32 anos, 88 kg e 1,90 m de altura que teve alta do Medical Center Hospital após uma cirurgia ocular. A Dra. Barksen usou uma solução oftálmica de cefazolina sem conservantes, que foi preparada na farmácia do hospital, desde o procedimento cirúrgico e quer continuar a terapia por alguns dias para garantir que não haja infecção no local durante período de recuperação do paciente. Dr. Dropp tem boa saúde e não está usando outros medicamentos no momento.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335	
R # 123229	
NOME: <i>Dr. Jon Dropp</i>	DATA: <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Travessa Turkish, 7685</i>	
R <i>Solução Oftálmica de Cefazolina 0,33%</i> <i>Fazer solução isotônica, mas sem conservantes</i> <i>Dispensar 10 mL</i>	
<i>Steve Hunter 00/00/00</i>	
<i>Posologia: instilar uma gota no olho esquerdo quatro vezes ao dia</i>	
Reutilização da prescrição: <i>2</i>	Dra. <i>R. Barksen</i>
	DEA Nº: _____

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução Oftálmica de Cefazolina 0,33%**QUANTIDADE:** 10 mL**REGISTRO DA FORMULAÇÃO:** OP004**USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA:** Antibiótico**VIA DE ADMINISTRAÇÃO:** Oftálmica

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação de dose		Emprego na Prescrição
				Dada	Usual	
Frasco de 500 mg de Pó estéril de cefazolina para Injeção	33 mg como 0,26 mL de injeção reconstituída de 125 mg/mL	Pó branco	Sol. em água, muito sol. em álcool	0,33% (Cefazolina)	0,3 a 1,3% (Cefazolina)	Antibiótico
Injeção de Cloreto de sódio 0,9%	3,8 mL para reconstituição; 9,74 para qs 10 mL	Líquido claro, incolor	Misc. em água	—	—	Diluyente estéril

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: Esse exemplo de prescrição é típico de soluções oftálmicas de antibióticos que são preparadas usando pó estéril para injeção. A preparação é prescrita como sendo livre de conservantes, o que seria recomendado durante e imediatamente após uma cirurgia ocular e em outras ocasiões. Uma formulação da USP, Solução Oftálmica de Cefazolina, também tem 0,33% de cefazolina, mas contém o conservante timerosal. Essa preparação é estável por cinco dias, quando armazenada no refrigerador (15). Foi relatado que outra preparação oftálmica similar de cefazolina 0,5% não possui conservante e é estável por 10 dias entre 2 e 8°C (32). Uma solução idêntica a essa (cefazolina 0,33% em Solução para Injeção de Cloreto de Sódio, livre de conservante,) está descrita em *Extemporaneous Ophthalmic Preparations*, e o prazo de validade recomendado é de 24 horas por causa do uso em um ambiente domiciliar não controlado (32). É óbvio que, a partir das diversas fontes, a cefazolina apresenta ambas as preocupações quanto à estabilidade química e à contaminação de uma solução oftálmica sem conservante. Quando os olhos podem tolerar um conservante, uma versão conservada desse medicamento pode ser preparada usando uma Solução de Cloreto de Sódio Bacteriostática para Injeção. Como alternativa, timerosal 0,002% poderia ser adicionado, conforme é indicado na Solução Oftálmica de Cefazolina USP.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: A monografia USP para Solução Oftálmica de Cefazolina requer acondicionamento em um frasco oftálmico estéril e armazenamento no refrigerador (15).

PRAZO DE VALIDADE: Quando preparada conforme descrita e usando ingredientes estéreis, a preparação é classificada como de baixo risco, conforme Capítulo <797>, que permite um prazo de validade de 48 horas à temperatura ambiente controlada ou 14 dias, quando armazenada no refrigerador. Entretanto, esse fármaco tem uma estabilidade química limitada que permite um prazo de validade máximo de cinco dias, quando a preparação é armazenada no refrigerador (15). Além disso, alguns farmacêuticos que trabalham com produtos oftálmicos recomendam um prazo de validade mais restrito de 24 horas para soluções oftálmicas manipuladas livres de conservantes; um produto fresco é preparado diariamente até o olho do paciente poder tolerar uma solução com conservante (8,32). Para essa solução oftálmica sem conservante, um prazo de validade de 24 horas será usado.

Nota: Como estudos têm demonstrado que a cefazolina reconstituída, quando congelada, é estável entre 30 dias a 12 semanas (dependendo da concentração e do diluyente) (33), uma alternativa seria preparar três frascos de 3 mL e pedir ao paciente para armazenar o que estiver em uso no refrigerador e os outros, no *freezer*; então, a cada dia, o paciente descartaria o recipiente usado e retiraria um novo do *freezer*. Isso pode ser conveniente para o paciente, pois ele não precisaria buscar um frasco novo na farmácia todo dia.

CÁLCULOS

Dose/concentração: Foi relatado que as concentrações de cefazolina em soluções oftálmicas tópicas estão na faixa de 33 mg/mL (0,33%) a 133 mg/mL (1,33%) (32).

Quantidade de ingredientes:

Cefazolina necessária (em mg): $0,33\% \times 10 \text{ mL} = 0,0033 \times 10 \text{ mL} = 0,033 \text{ g} = 33 \text{ mg}$

A cefazolina está disponível como sal sódico em frascos contendo o pó para reconstituição. A *Practical Pharmacy* tem disponível frascos de 500 mg, que podem ser reconstituídos com Água Estéril para Injeção, Água Bacteriostática para Injeção ou Solução de Cloreto de Sódio para Injeção. As informações de prescrição que acompanham o frasco afirmam que, quando reconstituído com 3,0 mL de diluente, o resultado é 4 mL de solução com uma concentração de 125 mg/mL.

(Embora o fármaco esteja presente como sal sódico, a potência em miligramas no recipiente é indicada como a forma de ácido livre.)

Usando o frasco de 500 mg e reconstituindo com 3,8 mL de diluente, o volume de injeção para obter 33 mg de cefazolina é:

$$\frac{125 \text{ mg de cefazolina}}{1 \text{ mL de solução}} = \frac{33 \text{ mg de cefazolina}}{x \text{ mL de solução}}; x = 0,26 \text{ de solução}$$

Para obter 10 mL de solução contendo 33 mg de cefazolina (0,33%), o volume adicional de diluente é:
 $10 \text{ mL} - 0,26 \text{ mL} = 9,74 \text{ mL}$.

A escolha entre Água Estéril para Injeção ou Solução de Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção como diluente é feita com base na obtenção de uma solução que seja mais próxima possível da isotônica. Três métodos para determinar os valores de isotonicidade são apresentados aqui; qualquer um deles pode ser usado. Os valores de Equivalente em Cloreto de Sódio, Abaixamento do Ponto de Congelamento e Método USP podem ser encontrados no Apêndice D. Note que os valores na tabela são para cefazolina **sódica**, que é a forma do fármaco que estamos usando, e a cefazolina sódica contém 2 mg de sódio por 33 mg de cefazolina. Portanto, para tais cálculos, usaremos o teor de cefazolina sódica em nossa preparação, 35 mg em vez de 33 mg, e uma concentração percentual de 0,35% em vez de 0,33%.

Método USP

O método mais fácil para usar nesse caso é o Método USP. O valor V1g fornece o volume de água que irá fazer 1 g de fármaco ou substância química isotônica. O valor V1g para cefazolina sódica é 14,4 mL. O volume para 35 mg, ou 0,035 g, é calculado como sendo:

$$\frac{1 \text{ g de cefazolina Na}}{14,4 \text{ mL de água}} = \frac{0,035 \text{ g de cefazolina Na}}{x \text{ mL de água}}; x = 0,5 \text{ mL de água}$$

Do ponto de vista da isotonicidade, 0,5 mL de uma preparação de 10 mL é uma quantidade desprezível de água necessária. Podemos utilizar Água Estéril para Injeção para a reconstituição do frasco e Solução de Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção para os 9,74 mL de diluente, mas também seria aceitável o uso somente de Solução de Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção.

Método do equivalente de cloreto de sódio

O Equivalente em Cloreto de Sódio para cefazolina sódica é 0,13. A quantidade de NaCl equivalente a 35 mg de cefazolina sódica:

$$\frac{0,13 \text{ g de NaCl}}{1 \text{ g de cefazolina Na}} = \frac{x \text{ g de NaCl}}{0,035 \text{ g de cefazolina Na}}; x = 0,0046 \text{ g}$$

A quantidade de NaCl necessária para preparar 10 mL de água estéril isotônica:

$$0,9\% \times 10 \text{ mL} = 0,009 \times 10 \text{ mL} = 0,09 \text{ g NaCl}$$

Quantidade de NaCl necessária para preparar solução isotônica de cefazolina sódica 0,35%:

$$0,09 \text{ g} - 0,0046 \text{ g} = 0,0854 \text{ g NaCl}$$

Como podemos ver, 0,0854 g é muito próximo de 0,09 g. Como a contribuição de 35 mg de cefazolina sódica para a isotonicidade é muito pequena, podemos usar Água Estéril para Injeção para a reconstituição do frasco e Solução de Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção para os 9,74 mL de diluente, mas também seria aceitável o uso somente de Solução de Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção.

Método de abaixamento do ponto de congelamento

O abaixamento do ponto de congelamento de uma solução a 1% de cefazolina sódica é 0,07°C.

O abaixamento do ponto de congelamento de uma solução a 0,35% de cefazolina sódica é calculado:

$$\frac{0,07^{\circ}\text{C}}{1\% \text{ de cefazolina Na}} = \frac{x^{\circ}\text{C}}{0,35\% \text{ de cefazolina Na}}; x = 0,024^{\circ}\text{C}$$

O abaixamento do ponto de congelamento adicional necessário para isotonicidade:

$$0,52^{\circ}\text{C} - 0,024^{\circ}\text{C} = 0,496^{\circ}\text{C} \approx 0,50^{\circ}\text{C}$$

Podemos ver que 0,50°C está muito perto do abaixamento do ponto de congelamento de 0,52°C de uma solução isotônica e a contribuição de 35 mg de cefazolina sódica para a isotonicidade da nossa preparação é desprezível. Mais uma vez, chegamos à conclusão que podemos usar a Água Estéril para Injeção para a reconstituição do frasco e Solução de Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção para os 9,74 mL, mas também seria aceitável o uso somente de Solução de Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção.

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise as fichas de segurança de todos os componentes. Use técnica asséptica para preparar a solução estéril. Tire bijuterias e lave as mãos e os antebraços com sabão germicida. Vista propés, toucas, use uma máscara e um avental limpo impermeável (*low-shedding*). Aplique um limpador para mãos à base de álcool, deixe secar e coloque luvas de proteção estéreis, sem talco.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Capela de fluxo laminar. Limpe as superfícies da capela com álcool isopropílico estéril 70% usando um tecido sem algodão.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Coloque os seguintes itens na capela: o frasco da cefazolina, um frasco de Solução de Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção, seringas de 5 e 10 mL, uma unidade filtrante e agulhas comuns e um recipiente conta-gotas estéril de 15 mL. Com uma seringa de 5 mL, retire 3,8 mL de Solução de Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção e injete no frasco de cefazolina sódica. Agite-o para dissolver o fármaco e misturar a solução. Coloque uma unidade de filtração de 5 µm em uma seringa de 1 mL e retire 0,26 mL mais um pequeno excesso da solução a partir do frasco de cefazolina sódica. Remova a unidade filtrante e coloque uma agulha comum. Com a agulha posicionada para cima, retire as bolhas de ar e encha a nova agulha; então, com ela voltada para baixo, descarte o excesso da solução em uma gaze estéril ou em um recipiente para descarte, de modo que o volume na seringa seja 0,26 mL. Transfira 0,26 mL da injeção para o frasco conta-gotas estéril. Com uma seringa de 10 mL, transfira 9,74 mL da Solução de Cloreto de Sódio 0,9% para injeção para o frasco de uso oftálmico. Cuidadosamente, coloque o batoque e a tampa, apertando bem para garantir que o batoque do conta-gotas esteja preso com segurança. Agite para misturar completamente a solução. Verifique o seu pH ao colocar uma gota da solução finalizada em uma fita de papel indicador de pH faixa de 2 a 9; então feche novamente o recipiente e retire a preparação da capela. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: A preparação deve ser uma solução clara, incolor, com viscosidade aparente igual à da água.

CONTROLE DE QUALIDADE: Enquanto o frasco final ainda estiver na capela, o pH da preparação deve ser verificado, colocando uma gota da solução acabada em uma fita de papel indicador de pH na faixa de 2 a 9; pH = 5. O volume a partir do frasco de injeção que foi retirado para a seringa é verificado como sendo 0,26 mL, e o volume restante no frasco de 4 mL deve ser de aproximadamente 3,74 mL, ficando de acordo com o volume teórico que deve sobrar no frasco. A quantidade de solução finalizada no frasco oftálmico deve estar em um nível adequado para o tamanho do frasco.

FÓRMULA ORIGINAL PREPARADA POR: Steve Hunter, RPh

VERIFICADO POR: Larry Davidow, PhD, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução Oftálmica de Cefazolina 0,33%
QUANTIDADE: 10 mL **DATA DA PREPARAÇÃO:** dia/mês/ano **PRAZO DE VALIDADE:** dia/mês/ano
REGISTRO DA FORMULAÇÃO: OP004 **NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO:** 123229

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Frasco de 500 mg de Pó Estéril de Cefazolina para Injeção	33 mg como 0,26 mL de injeção reconstituída de 125 mg/mL	Sterile Labs PP2728	mês/ano	bjf	sh
Cloreto de Sódio 0,9% para injeção	3,8 mL para reconstituição; 9,74 para qsp 10 mL	Sterile Labs PP2716	mês/ano	bjf	sh

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução clara, incolor, com viscosidade aparente igual à da água. O seu pH foi verificado instilando uma gota da solução finalizada no papel indicador de pH, enquanto o recipiente final estava na capela: pH = 5. O volume final retirado do recipiente para a seringa foi verificado como sendo 0,26 mL, e o restante no frasco de 4 mL é de cerca de 3,74 mL. A quantidade de solução final no frasco oftálmico aparece em um nível adequado para o tamanho do recipiente.

RÓTULO

FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123229
 Jon Dropp

Farmacêutico: SH Data: 00/00/00
 Dr. Roberta Barksen

Instilar uma gota no olho esquerdo quatro vezes ao dia.

Solução Oftálmica de Cefazolina 0,33%; livre de conservantes.

Produto manipulado

Quantidade: 10 mL

Reutilização da prescrição: 2

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: para os olhos. Mantenha no refrigerador, não congele.
 Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Dr. Dropp, sou seu farmacêutico, Steve Hunter. Você tem alergia a medicamentos? O que Dra. Barksen lhe falou sobre essas gotas oftálmicas? O Sr. usa lentes de contato? A médica lhe informou quando poderá usá-las novamente? Esse medicamento são gotas oftálmicas de cefazolina, que serão administradas para evitar infecção nos olhos após a sua cirurgia. Instile uma gota no olho esquerdo, quatro vezes ao dia. Gostaríamos que você espacasse as doses; assim, instile uma gota no seu olho logo que acordar e faça um intervalo entre as administrações, de modo que possa colocar uma gota pouco antes de dormir. Vou lhe dar uma folha com instruções que o ajudarão a usá-las e gostaria de revisar o procedimento com você. Tenha muito cuidado para não contaminar o batoque conta-gotas do frasco ao tocá-lo no seu olho ou na sua pele. As gotas não devem causar desconforto, mas se provocarem irritação, vermelhidão ou inchaço no seu olho, avise seu médico.

Mantenha no refrigerador, mas retire um pouco antes de administrar. Mantenha fora do alcance de crianças. Como elas não contêm conservante, bactérias, vírus ou fungos podem crescer na solução caso haja contaminação durante o uso. Como seu olho está muito sensível a infecções nesse momento, queremos que o Sr. se proteja; por isso, farei uma solução por dia. Descarte o medicamento não usado logo que pegar o novo frasco. Ao término de três dias, a Dra. Barksen quer vê-lo. Vamos avaliar sua situação, caso ela ache que você ainda precise de um antibiótico, podemos preparar o mesmo tipo de solução, mas com um conservante, para que você não precise pegar uma solução nova todos os dias. Neste momento, entretanto, seu olho está muito sensível para ingredientes com conservantes. Quer fazer alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 33.5

CASO: Dra. Juliana Dias é uma mulher de 27 anos, 47 kg e 1,50 m de altura que precisa de tratamento para ressecamento e irritação nasal. Há pouco tempo, a paciente se mudou da Cidade de Nova Iorque para Santa Fé, Novo México, onde o ar é muito seco, e ela começou a sentir as membranas nasais ressecadas, inflamadas com secreção viscosa e presença de crostas. Por causa das reações alérgicas causadas pelos conservantes das soluções para lentes de contato, Juliana sabe que tem alergia a vários conservantes usados nas soluções salinas estéreis industrializadas para o nariz. Dr. Quacky tem tido sucesso no tratamento de situações similares com a Solução Nasal de Proetz manipulada “testada e comprovada”. O único problema médico da paciente é sua alergia ao pólen e ao mofo, que ela trata com comprimidos de loratadina 10 mg de venda livre, uma vez ao dia. No passado, nas estações com grande quantidade de pólen, a paciente usou o *spray* nasal de fluticasona, mas agora ela espera que o Novo México possua um bom clima para evitar suas alergias.

CLÍNICA DE MÉDICOS CONTEMPORÂNEOS RUA DO PARQUE 20, TRITURADOR, CEP 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335			
			R # 123705
NOME: Dra. Juliana Dias		DATA: 00/00/00	
ENDEREÇO: Court Coyote, 1593			
R	Solução Nasal de Proetz:		
	Glicerina		20 mL
	Etanol 70%		40 mL
	Solução Salina Normal	qsp	500 mL
Pat Butler 00/00/00			
Dispensar 10 mL Posologia: pulverizar em cada narina quatro vezes ao dia, e se for necessário, para irritação e ressecamento. Por favor, rotular como Solução Nasal de Proetz de O.A.			
Reutilização da prescrição: se for necessário		Dr. Olive Quacky	
		DEA Nº: _____	

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução Nasal de Proetz (Glicerina 4%, Álcool 5,6% em Solução de Cloreto de Sódio 0,9%)

QUANTIDADE: 60 mL

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Umidificante nasal

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: NS001

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Nasal

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação de dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Glicerina	2,4 mL	Líquido claro, incolor, viscoso	Miscível em água e álcool	4%	Varia	Umectante, veículo, conservante
Álcool 95 USP v/v	3,5 mL para preparar 4,8 mL de etanol 70%	Líquido claro, incolor, móvel	Miscível em água	5,6%	Varia	Veículo, conservante, antisséptico
Cloreto de Sódio 0,9% para injeção	qsp 60 mL	Líquido claro, incolor	Miscível em álcool e glicerina	—	—	Veículo

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: Todos os ingredientes nessa preparação são compatíveis e muito estáveis quando em solução aquosa. Não é necessário conservante, visto que o álcool (5,6%) age como conservante.

ACONDICIONAMENTO E ARMAZENAMENTO: Dispensar um frasco de *spray* nasal. A condição de armazenamento recomendada é temperatura ambiente controlada.

PRAZO DE VALIDADE: Como é uma solução nasal, ela deve ser estéril quando for dispensada, mas tem restrições menos rigorosas com relação ao prazo de validade. Esses produtos não precisam estar de acordo com o Capítulo <797>. Como os seus ingredientes são muito estáveis, pode ser usado um prazo de validade mais longo do que o período de 14 dias recomendado no Capítulo <795> para formulações líquidas à base de água preparadas a partir de ingredientes sólidos, quando não existam informações sobre a estabilidade da formulação (25). Entretanto, por causa da possibilidade de contaminação durante o uso, um prazo de validade moderado de 30 dias será usado.

CÁLCULOS

Dose/concentração

Glicerina (em v/v%):

$$\frac{20 \text{ mL de glicerina}}{500 \text{ mL de solução}} = \frac{x \text{ mL de glicerina}}{100 \text{ mL de solução}}; x = 4\% \text{ concentração adequada para uso}$$

Álcool (em v/v%): $70\% \times 40 \text{ mL} = 28 \text{ mL}$

$$\frac{28 \text{ mL de C}_2\text{H}_5\text{OH}}{500 \text{ mL de solução}} = \frac{x \text{ mL de C}_2\text{H}_5\text{OH}}{100 \text{ mL de solução}}; x = 5,6\% \text{ concentração adequada para uso}$$

Quantidade de ingredientes

Glicerina (em mL):

$$\frac{20 \text{ mL de glicerina}}{500 \text{ mL de solução}} = \frac{x \text{ mL de glicerina}}{60 \text{ mL de solução}}; x = 2,4 \text{ mL de glicerina}$$

O etanol 70% deve ser preparado usando Álcool USP que é etanol 95%. A quantidade necessária desse produto é calculada nas seguintes etapas.

Etanol 70% (em mL) necessário para 60 mL de preparação:

$$\frac{40 \text{ mL de etanol 70\%}}{500 \text{ mL de solução}} = \frac{x \text{ mL de etanol 70\%}}{60 \text{ mL de solução}}; x = 4,8 \text{ mL 70\% de etanol}$$

Etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) contido naquele volume de etanol 70%:

$$70\% \times 4,8 \text{ mL} = 3,36 \text{ mL}$$

3,36 mL de Álcool USP (em mL) que contêm a quantidade de etanol:

$$\frac{95 \text{ mL de } \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}{100 \text{ mL de Álcool USP}} = \frac{3,36 \text{ mL de } \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}{x \text{ mL de Álcool USP}}; x = 3,5 \text{ mL de Álcool USP}$$

FICHAS DE DADOS DE SEGURANÇA, MEDIDAS DE SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Revise as fichas de segurança de todos os componentes. Use técnica asséptica em todos os procedimentos para preparar essa solução estéril. Tire bijuterias e lave as mãos e os antebraços com sabão germicida. Vista propés, toucas, use uma máscara e um avental limpo impermeável (*low-shedding*). Aplique um limpador para mãos à base de álcool, deixe secar e coloque luvas de proteção esterilizadas, sem talco.

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Realize o procedimento de manipulação em uma capela de fluxo laminar. Limpe as suas superfícies com álcool isopropílico estéril 70% usando um tecido sem algodão.

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO: Ponha os seguintes itens na capela: Álcool USP, glicerina, frasco de Água Estéril para Injeção; frasco de Cloreto de Sódio, seringas de 3, 5 e 60 mL, agulhas comuns, unidade filtrante de membrana, papel indicador de pH e frasco estéril para *spray* nasal. Usando uma seringa de 5 mL, retire 3,5 mL de Álcool USP, então, colete Água Estéril para Injeção nessa seringa até a marca de 4,8 mL. Puxe o êmbolo de uma seringa de 60 mL e transfira a solução de álcool para ela pela ponta. Meça 2,4 mL de glicerina com uma seringa de 3 mL e coloque na seringa de 60 mL com a solução de álcool. Agite para misturar. Coloque uma agulha nova na seringa de 60 mL e, com ela para cima, retire todo o ar. Insira a agulha em um frasco de Cloreto de Sódio 0,9% para injeção e retire esta solução até a marca de 60 mL da seringa. Agite para misturar. Coloque uma unidade filtrante de membrana de 0,2 μm na ponta da seringa de 60 mL. Com a seringa na vertical (ponta da unidade filtrante para cima), molhe e preencha a unidade. Com a ponta da seringa para baixo, coloque uma gota da solução na fita de papel indicador de pH e então transfira toda a solução final para um recipiente de *spray* nasal estéril de 60 mL. Rotule e dispense.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: É uma solução clara, incolor, com viscosidade aparente próxima à da água. Ela tem um leve odor característico do álcool.

CONTROLE DE QUALIDADE: Volume = 60 mL. Verifique o pH com fitas de papel indicador na faixa de 2–9; pH = 5.

FÓRMULA ORIGINAL PREPARADA POR: Pat Butler, Farmacêutica

VERIFICADO POR: Larry Davidow, PhD, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Solução Nasal de Proetz (Glicerina 4%, Álcool 5,6% em Solução de Cloreto de Sódio 0,9%)

QUANTIDADE: 60 mL

DATA DA PREPARAÇÃO: dia/mês/ano

PRAZO DE VALIDADE: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: NS001

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123705

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Glicerina	2,4 mL	JET labs PP2813	mês/ano	bjf	Psb
Álcool 95 p/v USP	3,5 mL para preparar 4,8 mL de etanol 70%	JET labs PP2653	mês/ano	bjf	Psb
Injeção de Cloreto de Sódio 0,9%	qsp 60 mL	Sterile Generics NS0529	mês/ano	bjf	Psb

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é uma solução clara, incolor, com viscosidade aparente próxima à da água. Ela tem um leve odor característico do álcool. O pH da preparação foi verificado com tiras de teste na faixa de 2–9 e registrado como 5. O volume real é inspecionado e está de acordo com o volume teórico de 60 mL.

RÓTULO



FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS, 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608) 555-1210

R 123705
Dr. Juliana Dias

Farmacêutico: PSB Data: 00/00/00
Dr. Olive Quacky

Atomize em cada narina quatro vezes ao dia, se for necessário, para irritação e secura.

Solução Nasal de Proetz contém: Glicerina 4%, Álcool 05,6% em Solução de Cloreto de Sódio 0,9%.

Produto manipulado

Quantidade: 60 mL

Reutilização da prescrição: até 00/00/01 Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: Para o nariz. Este medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu médico.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Dra. Dias, sou sua farmacêutica, Pat Butler. Bem-vinda a Santa Fé. Eu sei que você está aqui para uma bolsa de pós-doutorado no Instituto. Espero que goste do lugar. Você está usando algum outro medicamento? É do meu conhecimento sua alergia a alguns conservantes, como cloreto de benzalcônio e timerosal, mas você é alérgica a mais algum outro medicamento? O que Dr. Quacky lhe falou sobre essa prescrição? É uma solução nasal usada para o congestionamento causado pela baixa umidade. Você deve atomizar em cada narina quatro vezes ao dia, se for necessário, para irritação e ressecamento. Você já usou um *spray* nasal antes? O processo é simples, você deve ficar com sua cabeça reta ou ligeiramente para cima, e com o bico de pulverização um pouco dentro da sua narina, pressione bem o frasco, conforme você aspira levemente. Remova o bico de pulverização da sua narina antes de liberar a pressão do frasco, de modo que não aspire mate-

rial de sua narina para o recipiente. Após pulverizar, você deve lavar o bico de pulverização com água e secar com um pano limpo antes de tampá-lo. Se sua condição não apresentar melhora ou piorar, procure Dr. Quacky. Embora essa solução seja muito estável, pode ocorrer contaminação, porque você coloca o bico do *spray* nas suas narinas; por isso, descarte o medicamento não usado após um mês. A prescrição pode ser reutilizada por um ano. Quer fazer alguma pergunta?

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter (1151). 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 618–620.
2. Bloom MZ. Compounding in today's practice. *Am Pharm* 1991; 31: 31–37.
3. Gonnering R, et al. The pH tolerance of rabbit and human corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18: 373–390.
4. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1985 USP XXI/NFXVI. Rockville, MD: Author, 1985; 1338–1339.
5. Cadwallader DE. EENT preparations. In: King RE. *Dispensing of medication*, 9th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 149–150.
6. Hanson AL. A practical guide to the compounding and dispensing of basic dosage forms. Madison, WI: University of Wisconsin, 1982; 97.
7. Martin A, Bustamante P. *Physical pharmacy*, 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993; 178.
8. Reynolds LA, Closson RG. *Extemporaneous ophthalmic preparations*. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc., 1993; 6–7.
9. Kibbe AH. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3rd ed. Washington DC: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000.
10. FDA Advisory Review Panel on OTC Ophthalmic Drug Products. Final report, December 1979.
11. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical stability of pharmaceuticals*, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 438–447.
12. Deardorff DL. Ophthalmic solutions. In: Hoover JE, ed. *Remington's pharmaceutical sciences*, 14th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1970; 1545–1577.
13. Gallagher G. Doctors and drops. *Br Med J* 1991; 303: 761.
14. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products—chemistry, manufacturing, and controls documentation. <http://www.fda.gov/cder/guidance/4234fn1.htm>. Accessed February 2008.
15. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Official monographs. 2007 USP 30/NF 25. Rockville, MD: Author, 2006.
16. Allen Jr. LV. The art, science, and technology of pharmaceutical compounding, 3rd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2008; 296.
17. Cadwallader DE. EENT preparations. In: King RE, ed. *Dispensing of medication*, 9th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 157–158.
18. Proetz AW. *Essays on the applied physiology of the nose*. St Louis: Annal Publishing Co., 1953.
19. Riegelman S, Sorby DL. EENT medications. In: Martin EW, ed. *Dispensing of medication*, 7th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1971; 913–915.
20. Marshall K, Foster TS, Carlin HS, Williams RL. Development of a compendial taxonomy and glossary for pharmaceutical dosage forms. *Pharmacoepial forum*. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2003; 29(5).
21. Allen Jr. LV. The art, science, and technology of pharmaceutical compounding, 3rd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2008; 309.
22. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on pharmacy-prepared ophthalmic products. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 1462–1463.
23. Ford JL, Brown MW, Hunt PB. A note on the contamination of eyedrops following use by hospital out-patients. *J Clin Hosp Pharm* 1985; 10: 203–209.
24. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter (797). 2009 USP 32/NF 27. Rockville, MD: Author, 2008. <http://www.usp.org/USPNF/pf/generalChapter797.html>. Accessed February 2008.
25. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter (795). 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 316–317.
26. Trissel LA. *Trissel's stability of compounded formulations*, 3rd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 159–160.
27. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical stability of pharmaceuticals*, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 675–684.
28. Trissel LA. *Trissel's stability of compounded formulations*, 3rd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2005; 347–349.
29. Reynolds LA, Closson RG. *Extemporaneous ophthalmic preparations*. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc., 1993; 304–305.
30. McBride HA, et al. Stability of gentamicin sulfate and tobramycin sulfate in extemporaneously prepared ophthalmic solutions at 8°C. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 507–509.
31. Abel SR, Sorensen SJ. Eye disorders. In: Koda-Kimble MA, Young LY, eds. *Applied therapeutics*, 7th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 49–18.
32. Reynolds LA, Closson RG. *Extemporaneous ophthalmic preparations*. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc., 1993; 81–84.
33. Trissel LA. *Handbook of injectable drugs*, 12th ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2003; 228–230.

Preparações Parenterais

Mary Swandby, RPh

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Introdução

Preparação de formas farmacêuticas parenterais

Usos de produtos parenterais

Desvantagens da terapia parenteral

Vias parenterais de administração

Cálculos para preparações parenterais e administração de formas farmacêuticas parenterais

Exemplos de prescrição

I. INTRODUÇÃO

Embora a maioria dos produtos de uso parenteral seja fabricada pela indústria farmacêutica, muitos profissionais da área – em particular aqueles que trabalham em hospitais, clínicas ou assistência médica domiciliar ou que atuam em instalações para assistência de longo prazo – manuseiam e manipulam com frequência misturas e injeções IV. Conforme foi citado, esses profissionais precisam de conhecimento e treinamento especial. Quase sempre, a formação desses profissionais inicia na faculdade de farmácia ou em cursos técnicos, mas são realizados também treinamentos no local de trabalho, além de haver cursos eletivos, vídeos e recursos de multimídia e literatura sobre o assunto. Tal procedimento está descrito no Capítulo <797> da USP, Manipulação farmacêutica – Preparações estéreis, conforme destacado no Capítulo 32. Várias organizações profissionais, como a American Society of Health-System Pharmacists, a National Home Infusion Association e a National Association of Boards of Pharmacy, desenvolveram materiais para estudo e modelos para prática. Um farmacêutico com atividade nessa área específica tem a responsabilidade especial de conhecer e compreender os padrões de prática para manusear medicamentos estéreis, da mesma forma que de compreender as exigências fisiológicas para a infusão segura de medicamentos. Os exemplos de prescrições são apresentados neste capítulo presumindo que o farmacêutico ou o técnico tenha o treinamento e a experiência necessários para garantir que os princípios da técnica asséptica apresentada no capítulo sejam rigorosamente seguidos.

II. PREPARAÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS PARENTERAIS

Os procedimentos apresentados aqui são muito básicos. Qualquer preparação estéril manipulada exige conhecimento avançado usando as referências descritas anteriormente.

A. Revise o pedido quanto à legibilidade e à segurança, incluindo:

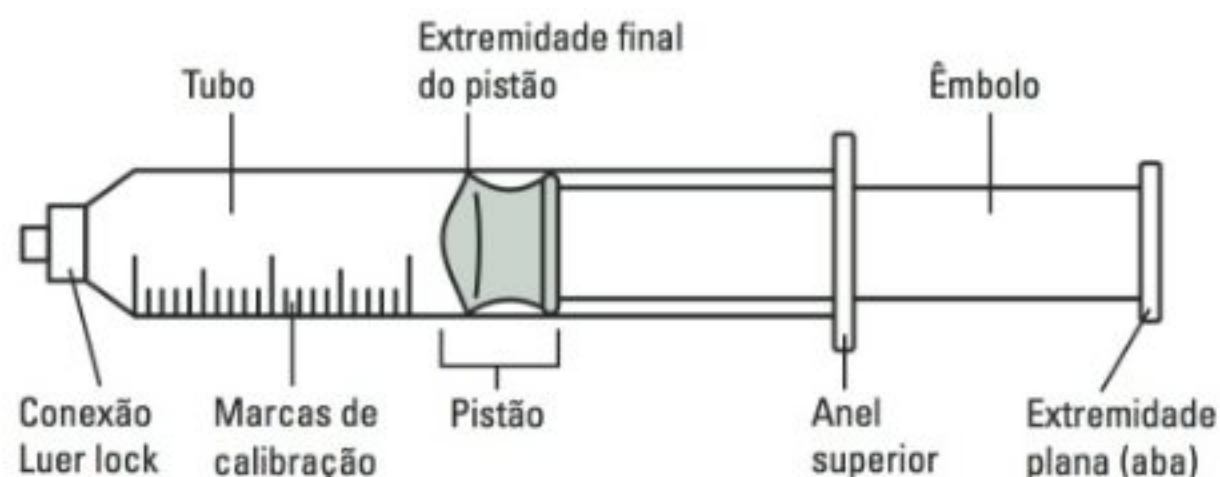
1. Esclarecimento sobre abreviações inaceitáveis.
2. Verificação da totalidade das informações necessárias para executar os cálculos da dose.

B. Verifique a dose, incluindo se são permitidos

1. Via de administração.
2. Volume de administração.
3. Concentração da solução.
4. Taxa de administração.

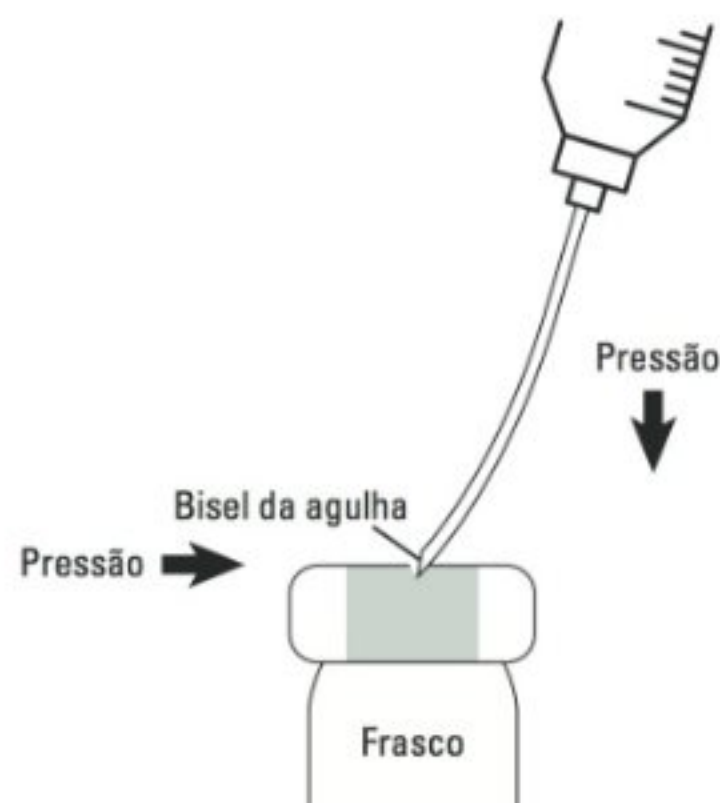
A última seção (V) sobre vias de administração parenteral orienta sobre alguns desses fatores.

- C.** Confirme a estabilidade e a compatibilidade da preparação. Verifique o tipo de acesso venoso (periférico, linha central, cateter central inserido de modo periférico, etc.) para garantir que a osmolalidade da infusão esteja dentro das faixas aceitáveis.
- D.** Faça qualquer cálculo adicional necessário. Verifique a exatidão de todos aqueles feitos por outros profissionais de saúde ao entregar a prescrição na farmácia.
- E.** Prepare os rótulos adequados.
- F.** Remova qualquer item pessoal conhecido por aumentar o material particulado ou hospedar microrganismos, como bijuterias, cosméticos, unhas artificiais, chapéus e suéteres.
- G.** Conforme foi descrito no Capítulo 32, antes de entrar na área de acesso limitado, faça uma higiene pessoal e vista roupa adequada na ordem da mais suja para a mais limpa como segue: (i) propés, (ii) proteção para cabelo e barba e (iii) protetor para olhos.
- H.** Lave as mãos, as unhas e os antebraços até os cotovelos com agente antimicrobiano como o descrito no *Guideline for Hand Hygiene in Health-care Settings* do Center for Disease Control and Prevention (1).
- I.** Coloque um avental impermeável ou de proteção, conforme for preciso.
- J.** Entre na área de acesso limitado. Faça a limpeza e assepsia das mãos com escova cirúrgica e álcool. Deixe as mãos secarem completamente. Coloque luvas estéreis, tendo certeza de cobrir o punho do avental, de modo que nenhuma parte da pele fique exposta.
- K.** Desinfete a área de manipulação direta usando materiais, técnicas e frequência, como descrito no Capítulo 32 e no Capítulo <797> da USP.
- L.** Junte o material necessário para fazer a preparação e desinfete todas as superfícies, conforme orientado no Capítulo 32 e no Capítulo <797> da USP. Isso inclui, mas não está limitado a, seringas, agulhas, medicamentos, soluções IV e *swabs* com álcool.
- M.** Prepare o produto usando os princípios da técnica asséptica.
 1. Se utilizar uma capela de fluxo laminar, tenha certeza de trabalhar dentro da capela no mínimo a 6" (12 cm) da parte frontal desta.
 2. Se usar uma cabine de segurança biológica, trabalhe atrás da proteção frontal e acima da área onde a corrente de ar laminar se separa para entrar nas grelhas localizadas nas extremidades frontais e no fundo da superfície de trabalho, que têm a função de permitir que o ar recircule.
 3. Se usar um isolador asséptico para manipulação ou um isolador de contenção para manipulação asséptica, siga as recomendações do fabricante quanto ao uso.
 4. Tenha cuidado para não deixar que nada fique entre a superfície crítica e o ar que vem do filtro de alta eficiência para partículas (HEPA). Seja cauteloso na localização dos materiais na capela e quanto às zonas de turbulência criadas por materiais na corrente de ar laminar.
 5. Preste atenção para não tocar em qualquer superfície crítica, como haste ou outras partes da agulha, exceto sua tampa, ou a ponta da seringa ou qualquer parte do êmbolo, com exceção do disco ou a aba, que são usados para movê-lo.

**Partes de uma agulha****Partes de uma seringa**

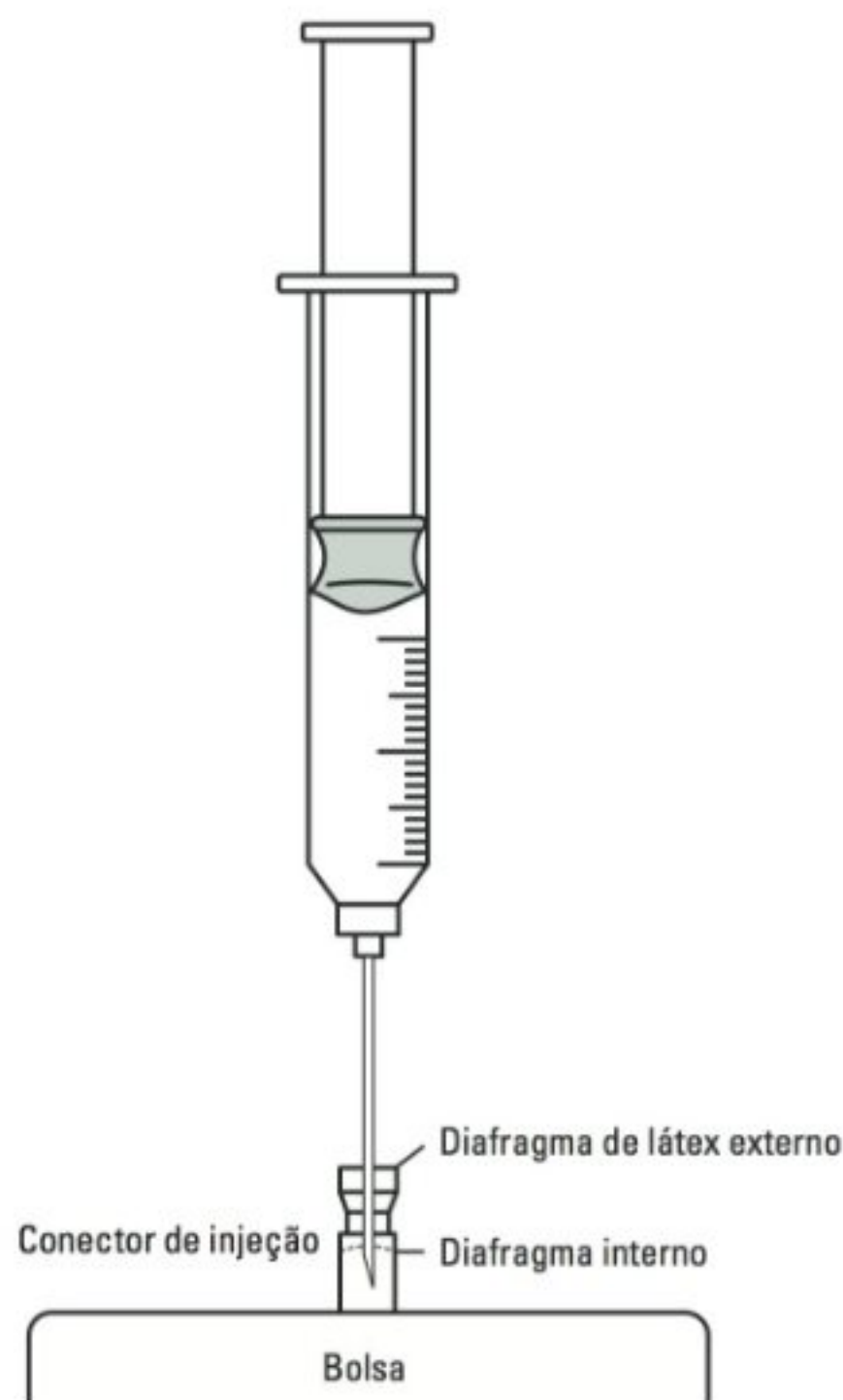
- 6.** Limpe todos os frascos, ampolas e conectores de injeção com um pano contendo álcool estéril.
 - a.** Limpe os diafragmas dos frascos com um *swab* de trás para frente antes de inserir a agulha.
 - b.** Perfure o diafragma do frasco com o bisel da agulha e faça uma leve pressão lateral de modo que a ponta da agulha e a inclinação do bisel entrem juntos no furo, evitando a formação de um núcleo.

- c. Lembre que os frascos são sistemas vedados, por isso é importante manter a pressão equilibrada: volume de ar ou líquido inserido = volume de líquido ou ar retirado.



Penetração da agulha no frasco para evitar a formação de núcleo.

- d. Quando usar ampolas, elimine qualquer pedaço de vidro possível de ser encontrado no líquido aspirado, empregando uma agulha com filtro.
- e. Ao injetar a solução do fármaco pelo conector de injeção de uma bolsa de grande ou pequeno volume (*minibag*), tenha certeza de que a agulha penetrou os diafragmas externos e internos. Também se certifique de que a agulha não perfurou a bolsa IV.



Introdução da agulha em um conector para injeção IV.

- N. Remova o produto do DCA e coloque os rótulos imediatamente.
- O. Descarte os materiais cortantes e outros materiais usados de forma adequada.

III. USOS DE PRODUTOS PARENTERAIS

- A. A administração parenteral oferece uma via alternativa nos casos em que o paciente encontra-se incapacitado (p. ex., inconsciente, vômito) de ingerir o medicamento pela boca.
- B. Alguns fármacos devem ser dados por via parenteral quando não são terapeuticamente ativos pela via oral, devido à inativação no trato gastrointestinal ou no metabolismo de primeira passagem no fígado.
- C. A via parenteral pode ser necessária ou preferida quando é requerida uma ação imediata do medicamento.
- D. Em alguns casos, o medicamento deve ser injetado, pois requer a liberação direta em um órgão, uma lesão, um músculo ou um nervo.
- E. Fluidos, eletrólitos e/ou nutrientes podem ser administrados pela via parenteral em pacientes que não podem recebê-los por via oral.
- F. Sistemas de liberação prolongada injetados no músculo (Depots) podem oferecer uma terapia superior ou mais conveniente.
- G. Bombas implantáveis oferecem vantagens em certas circunstâncias.

IV. DESVANTAGENS DA TERAPIA PARENTERAL

- A. Produtos industrializados de uso parenteral são mais difíceis e onerosos para serem produzidos do que formas farmacêuticas não estéreis. Visto que devem satisfazer as exigências rigorosas quanto a pureza microbiológica, material particulado e pirogenicidade, equipamentos e instalações especiais são necessários.
- B. Nas farmácias e no cuidado com o paciente, também são necessários equipamentos, dispositivos e técnicas especiais para o preparo, o manuseio e a administração seguros de produtos parenterais. Profissionais treinados de forma especial são necessários.
- C. Uma vez administrado, o produto parenteral não pode ser removido. Problemas com fármacos, doses ou efeitos adversos podem ser difíceis ou impossíveis de serem revertidos.
- D. Qualquer introdução de patógenos no produto a durante produção, preparação, manipulação ou manuseio ou administração no paciente pode ter consequências graves e até fatais.
- E. Como os medicamentos devem ser injetados diretamente no tecido, a dor ou o dano a ele podem estar associados com a administração.

V. VIAS PARENTERAIS DE ADMINISTRAÇÃO

Nota: o tamanho da agulha é apresentado usando dois números: o *comprimento* da haste em polegadas e o *diâmetro* do furo em *gauge*.

A. Intradérmica (ID)

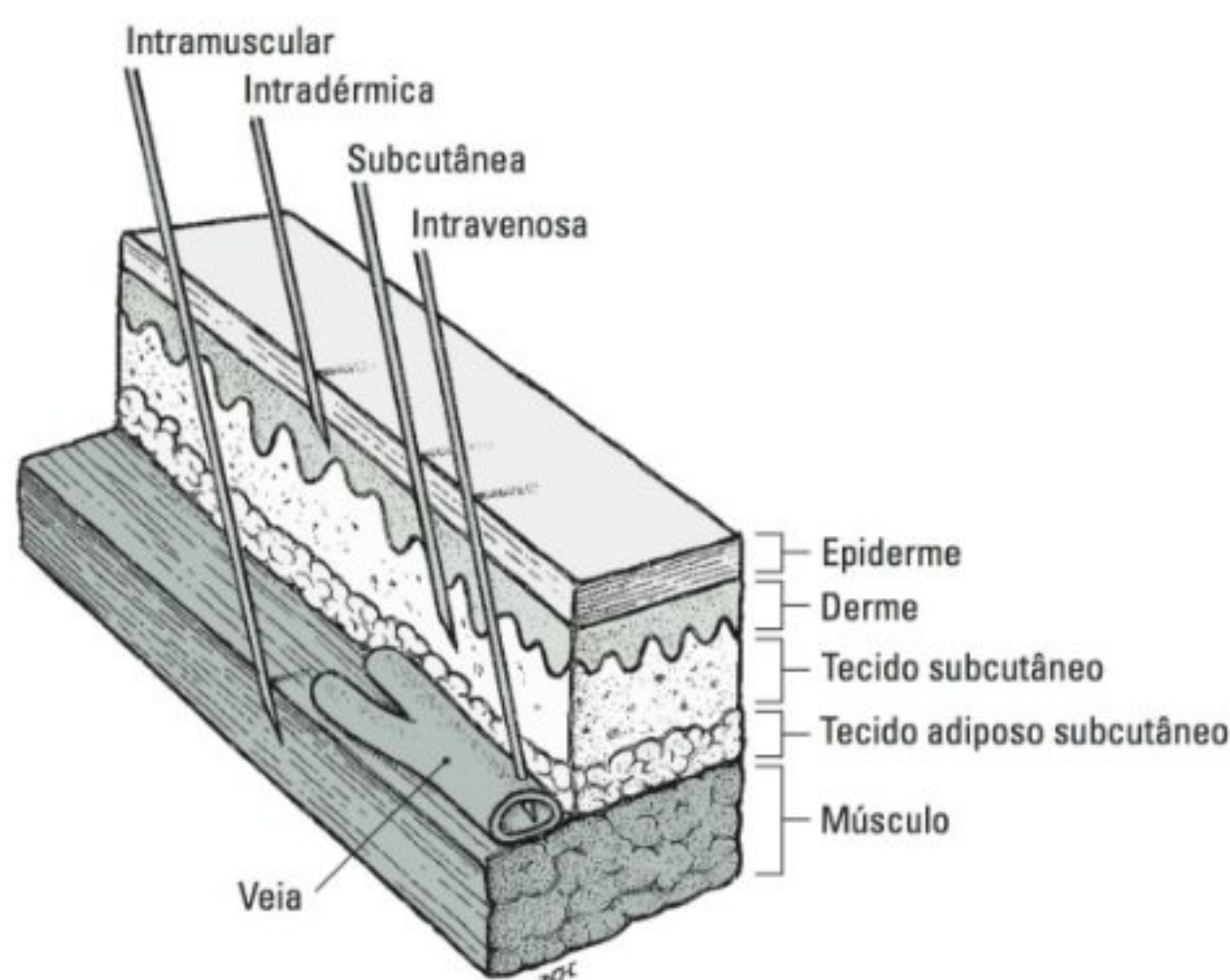
1. Local de injeção: localizada logo abaixo da superfície da pele (interface entre a epiderme e a derme). Essa via é usada com mais frequência para testes cutâneos nos quais a absorção sistêmica não é desejada e poderia ser perigosa (p. ex., reações alérgicas graves).
2. Volumes: limitados a pequenas quantidades, geralmente 0,1 mL, mas pode ser tão pequeno quanto 0,02 mL ou maior que 0,5 mL.
3. Tamanho da seringa: seringas de 1 mL, muitas vezes chamadas de *tuberculina*, pois são usadas para administrar testes cutâneos com tuberculina. Diferente das outras seringas, estas estão disponíveis com e sem agulhas conectadas. Se uma seringa é enviada à enfermaria com uma agulha, você **deve** ter certeza de que o seu protetor ou a sua capa esteja firmemente conectada. Se a seringa for enviada sem a agulha, ela deve ser preenchida com um excesso de 0,1 mL para carregar a nova seringa. A seringa deve ser rotulada com a seguinte advertência: "Esta seringa contém 0,1 mL de excesso para enchimento".
4. Tamanho de agulhas: 25 a 30 gauges (0,5 a 0,3 mm), 3/8 a 5/8 polegadas (10 a 15 mm) de comprimento.

B. Subcutânea (subcut ou subcutânea; ver informações sobre propensão a erros em abreviações na Tabela 1.1, do Capítulo 1).

1. Local de injeção: tecido adiposo subcutâneo localizado abaixo da pele entre a derme e o músculo. Na administração de um medicamento por essa via, a pele pode ser pinçada para evitar a administração no músculo. Essa via é usada para administração de insulina, de medicamentos para dor e de outros especificados para esse local.
2. Volume: limitado a aproximadamente 2,5 mL (os limites superiores podem ser dolorosos e a preparação deve ser injetada durante 1 a 5 minutos). Para infusões subcutâneas contínuas, várias referências relataram que o volume máximo por local de infusão está entre 3 a 10 mL/h,

dependendo da terapia a ser administrada no tecido. Por exemplo, no texto *Cancer Nursing: Principles and Practice*, a infusão de analgésicos opioides por meio da infusão subcutânea é recomendada em velocidades que não excedam 5 a 10 mL/h (2).

3. Tamanho da seringa: 1 ou 3 mL.
4. Tamanho das agulhas: depende do uso. Seringas para insulina possuem agulhas ultrafinas de 30 gauges (0,3 mm; uma agulha de 32 gauges está atualmente disponível) e ½ polegada (13 mm). Seringas “hipos” apresentam geralmente 25 gauges (0,5 mm) e ½ a 5/8 polegadas (13 a 15 mm) de comprimento. As seringas de insulina vêm com uma agulha acoplada. A agulha permanece conectada à seringa para administrar a dose após a retirada o medicamento do frasco. Para outros medicamentos, as agulhas usadas para a retirada da dose geralmente são removidas; uma tampa do tipo *Luer*® é colocada na ponta da seringa, e o enfermeiro ou outro responsável pela administração seleciona e acopla a agulha apropriada no momento da injeção. Nesse caso, um excesso para preencher a nova agulha deve ser incluído na seringa, e esta deve ser rotulada com uma advertência. Para infusões contínuas, diversos cateteres estão disponíveis no mercado com o intuito de facilitar a administração, desde catéteres tipo *butterfly*, com 25 a 27 gauges, a catéteres usando uma cânula para infusão de *Teflon* inserida em ângulos retos no tecido subcutâneo.



Diversas vias de administração parenteral.

(Reimpressa de Stein SM. Drug administration. Em: Boh LE, ed. Pharmacy practice manual: a guide to the clinical experience, 2ª edição Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)

C. Intramuscular (IM)

1. Local de injeção: massa muscular – deltoide (braço), glúteo máximo (nádegas), vasto lateral (parte superior da perna). Qualquer fármaco não irritante pode ser administrado por essa via.
2. Volumes: o volume administrado é limitado pela massa do músculo injetado. Em adultos, até 2 mL podem ser administrados no músculo deltoide da porção superior do braço e até 5 mL no músculo glúteo medial das nádegas (esses limites superiores podem ser dolorosos). Em crianças, os volumes são ainda mais restritos. Ver Tabela 34.1 para as recomendações. Observe que em crianças pequenas, o músculo vasto lateral é o local recomendado, pois ele é a maior massa muscular em crianças de até 3 anos de idade e não tem nervos nem vasos importantes. O glúteo máximo não está totalmente desenvolvido até que a criança tenha caminhado por pelo menos um ano (3). Esse músculo deve ser evitado também porque o principal nervo, o nervo isquiático, passa através dele. **Observe que, para crianças de até 3 anos, o volume máximo é 1 mL (3).** Tenha isso em mente ao preparar injeções IM para crianças.
3. Tamanho da seringa: 1 a 5 mL.
4. Tamanho das agulhas: 20 a 23 gauges (0,9 a 0,6 mm) e ½ a 1 ½ polegadas (13 a 40 mm) de comprimento.

Tabela 34.1

Para a quantidade máxima de soluções a serem injetadas nos tecidos musculares

Grupo de músculos	Nascimento até 1 ½ ano (cc)	1 ½ a 3 anos (cc)	3 a 6 anos (cc)	6 a 15 anos (cc)	15 anos a adulto (cc)
Deltoide	Não recomendado	Não recomendado, exceto se outros locais não estiverem disponíveis 0,5	0,5	0,5	1
Glúteo máximo	Não recomendado	Não recomendado, exceto se outros locais não estiverem disponíveis 1	1,5	1,5–2	2–2,5
Ventrogluteal	Não recomendado	Não recomendado, exceto se outros locais não estiverem disponíveis 1	1,5	1,5–2	2–2,5
Vasto lateral	0,5–1	1	1,5	1,5–2	2–2,5

Reimpressa com permissão de Howry LB, Bindler RM, eTsoY: Pediatric Medications. Philadelphia: Lippincott, 1981, p. 62.

Observação: o símbolo aceito para mililitro agora é "mL" e não "cc".

D. Intravenoso (IV)

1. Local de injeção: veias. Essa via é usada para reposição de fluidos, eletrólitos e nutrientes; para a administração de qualquer medicamento que precise entrar na circulação sistêmica imediatamente; para fármacos irritantes e que necessitem de controle cuidadoso dos níveis sanguíneos.
2. Volumes: obviamente, o volume é um fator menos limitante para a terapia IV. Existem restrições de fluidos – aproximadamente 3 litros por dia para adultos e menos para crianças. Certos estados patológicos restringem a carga de fluidos. A taxa de fluxo também pode ser restringida pelo tamanho da veia escolhida para administração.
3. Tamanho da seringa: 1 a 60 mL.
4. Agulha: 20 a 23 (0,9 a 0,6 mm) e ½ a 1½ (13 a 40 mm) polegadas de comprimento.
5. A administração intravenosa também é dividida em infusão contínua ou constante, infusão intermitente, *bolus* ou IV *push*. Para cálculos que envolvem taxa de fluxo para infusões contínuas ou intermitentes, ver a próxima seção (VI) sobre cálculos.

Imagem de uma bolsa parenteral de grande volume e de pequeno volume (*minibag*).

- a. **Contínua:** o medicamento é adicionado a uma solução parenteral de grande volume, e a solução é então lenta e continuamente gotejada em uma veia.

(1) Vantagens

- (a) Permite a administração simultânea de fluidos e da terapia medicamentosa.

- (b) Alcança níveis sanguíneos contínuos e constantes do fármaco.
 - (c) Minimiza a irritação e o trauma das veias, uma vez que a maioria dos fármacos é menos irritante quando diluída em soluções.
 - (d) A infusão contínua apresenta menor custo em relação à administração intermitente ou em *bolus*, pois são necessárias menos unidades da forma farmacêutica e um menor gasto de tempo da equipe de enfermagem e da farmácia envolvida na preparação, no processamento e na administração.
- (2) Desvantagens
- (a) A infusão IV requer maior monitoramento, pois ocorre de modo contínuo ou exige um cateter inserido centralmente ou um cateter central inserido periféricamente, para garantir a infusão dentro de grandes vasos da vasculatura central (p. ex., veia cava superior).
 - (b) Se a injeção IV infiltra no tecido circundante e não pode ser continuada, parte da dose não é administrada.
 - (c) Deve ser usada com cuidado em pacientes com restrições de fluidos.
 - (d) Tempos de infusão longos não podem ser usados com certos fármacos instáveis.
 - (e) No caso de mau funcionamento do dispositivo ou equipo para infusão (fluxo livre), existe um potencial para grave evento adverso se todo o conteúdo da solução for infundido em um curto período de tempo.
- b. Intermitente:** o medicamento é adicionado em um volume intermediário (25 a 100 mL) e administrado em um período intermediário (15 a 60 minutos), em intervalos espaçados (p. ex., a cada seis horas).
- (1) Vantagens
- (a) Requer menor monitoramento que a infusão contínua.
 - (b) A dose completa é administrada em um volume de fluido e um período de tempo moderados; portanto, existe menos chance de toxicidade do que com administração em *bolus*, sem as desvantagens da administração contínua.
 - (c) Muitos fármacos são mais estáveis em concentrações moderadas do que em soluções concentradas, necessárias para a administração em *bolus*.
 - (d) Alguns medicamentos são mais eficazes quando administrados por meio desse método, pois eles dependem de níveis de pico elevados para alcançar o resultado desejado.
- (2) Desvantagens
- (a) Os fluidos e alguns eletrólitos não podem ser administrados dessa forma.
 - (b) Os níveis sanguíneos do fármaco são menos constantes do que com a administração contínua, o que pode reduzir a eficácia de alguns medicamentos.
 - (c) O método não pode ser usado para a administração direta em um órgão ou tecido.
 - (d) Algumas vezes, não é prático para injeção imediata em situações de emergência.
- c. Bolus ou direta (IV push):** a solução do fármaco é colocada em uma seringa e administrada em um curto período de tempo (minutos), diretamente em uma veia ou equipo IV que vai para ela. Pode ser uma administração única ou repetida em intervalos de tempo.
- (1) Vantagens
- (a) A administração direta ou *bolus* pode ser usada para injeção imediata em situações de emergência.
 - (b) Ela não requer monitoramento contínuo da administração de fluido por via IV.
 - (c) É menos cara que a administração intermitente, pois não precisa de bomba, controlador, equipo extra ou bolsa.
- (2) Desvantagens
- (a) Muitos fármacos são mais irritantes em soluções muito concentradas usadas para administração direta ou *bolus*.
 - (b) Alguns medicamentos são menos estáveis em soluções concentradas.
 - (c) A toxicidade do fármaco é o maior problema quando uma dose total é administrada em *bolus* por um curto período de tempo.
 - (d) Os níveis sanguíneos do fármaco flutuam mais do que com administração IV contínua ou intermitente.
 - (e) Quando são administradas doses repetidas, pode envolver um maior tempo da equipe, uma vez que pode ser necessária a permanência de pelo menos 2 a 10 minutos ao lado do paciente, em cada dose administrada.

VI.

CÁLCULOS PARA PREPARAÇÕES PARENTERAIS E ADMINISTRAÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS PARENTERAIS

A. Para cálculos em geral, ver os Capítulos 7 a 11, sobre cálculos farmacêuticos. Os cálculos específicos para preparações parenterais e os exemplos de prescrições são fornecidos nas páginas a seguir.

B. Volume do pó

Alguns produtos parenterais possuem estabilidade limitada quando em solução e são fornecidos pelo fabricante como pó seco para reconstituição. No momento em que o medicamento é administrado, um diluente estéril, geralmente Água Estéril para Injeção ou Solução de Cloreto de Sódio, é adicionado.

O volume que o pó ocupa após ser dissolvido na solução é chamado de *volume do pó*. Para alguns medicamentos, esse volume é muito pequeno, sendo considerado desprezível qualquer que seja a diluição. Para outros produtos, ele ocupa um volume intermediário, em que o volume do pó deve ser considerado nos cálculos envolvendo soluções concentradas, mas pode ser ignorado com soluções mais diluídas. Existem produtos em que o volume do pó é substancial e deve sempre ser levado em consideração.

Exemplo 34.1

Embora geralmente pensemos no volume do pó em relação aos produtos parenterais, todos os pós ocupam um volume quando dissolvidos. Isso é mais visível nos de antibióticos de uso oral para reconstituição. Por exemplo, um frasco de 100 mL de amoxicilina para suspensão oral requer a adição de 60 mL de Água Purificada para ter 100 mL de suspensão. Nesse caso, o volume de pó é 40 mL ($100\text{ mL} - 60\text{ mL} = 40\text{ mL}$). Tal informação pode ser muito útil. Suponha que você precisa administrar uma dose de 165 mg de um produto que tem uma concentração de 250 mg/5 mL quando reconstituído, conforme orientado no frasco ou na bula; o volume da dose de 165 mg seria:

$$\frac{250\text{ mg}}{5\text{ mL}} = \frac{165\text{ mg}}{x\text{ mL}}; x = 3,3\text{ mL}$$

Se o farmacêutico ou o médico acredita que esse volume seja difícil para o paciente medir e que o volume de uma colher de chá (5 mL) é mais adequado, o produto poderia ser reconstituído para dar 165 mg/5 mL. Isso poderia ser feito da seguinte maneira:

1. Calcule o número total de miligramas de amoxicilina no frasco:

$$\frac{250\text{ mg}}{5\text{ mL}} = \frac{x\text{ mg}}{100\text{ mL}}; x = 5.000\text{ mg/frasco}$$

2. Calcule o volume necessário, em mililitros, para essa quantidade de fármaco, para obter uma concentração de 165 mg/5 mL:

$$\frac{165\text{ mg}}{5\text{ mL}} = \frac{5.000\text{ mg}}{x\text{ mL}}; x = 152\text{ mL suspensão}$$

3. Com base em um volume de pó de 40 mL, calcule o volume de Água Purificada, em mililitros, que deve ser adicionado ao frasco, para dar um volume final de 152 mL:

$$152\text{ mL} - 40\text{ mL} = 112\text{ mL}$$

4. Pode ser necessário adicionar a água em duas etapas, e provavelmente o produto parcialmente reconstituído deva ser transferido para um frasco maior para acomodar o volume total de 152 mL.

Esses mesmos princípios podem ser aplicados aos pós parenterais para reconstituição. O seguinte exemplo ilustra o uso de volume de pó em uma dada situação.

Exemplo 34.2

Rocephin (ceftriaxona sódica) para Injeção está disponível em frascos de 2 g para reconstituição. A bula do produto afirma que, quando 7,2 mL de Água Estéril para Injeção são adicionados ao frasco, a concentração da solução resultante é 250 mg/mL. Sua equipe médica quer administrar esse medicamento a uma criança de 10 meses, com 9,09 kg (20 lb). A referência sobre o medicamento fornece a seguinte informação sobre dosagem para bebês e crianças: para infecções graves (diferentes da meningite) em crianças de 12 anos ou mais jovens, a dose recomendada é de 50 a 75 mg/kg/dia a cada 12 horas.

1. A equipe pretende administrar 75 mg/kg/dia IM divididos em duas doses. A dose em miligramas de ceftriaxona é calculada primeiro para essa criança.

$$\text{Peso da criança (em kg): } \frac{20 \text{ lb}}{2,2 \text{ lb/kg}} = 9,09 \text{ kg}$$

Com base em tal peso, a dose para a criança é calculada:

$$\text{Miligramas por dia: } 9,09 \times 75 \text{ mg/kg/dia} = 682 \text{ mg/dia}$$

$$\text{Miligramas por dose: } \frac{682 \text{ mg/dia}}{2 \text{ doses/dia}} = 341 \text{ mg/dose}$$

2. A seguir, o volume de Ceftriaxona para Injeção reconstituída, em mililitros, como recomendado na bula, é calculado:

$$\frac{250 \text{ mg}}{\text{mL}} = \frac{341 \text{ mg}}{x}; x = 1,36 \text{ mL}$$

3. É decidido que o volume é muito grande para administração IM na criança (ver Tabela 34.1) e não é certo que o pó para injeção seja suficientemente solúvel para preparar uma injeção IM mais concentrada. Uma administração *bolus* está sendo avaliada. O médico pergunta se o fármaco pode ser preparado em uma concentração de 100 mg/mL. Agora você deve calcular o volume, em mililitros, de Água Estéril para Injeção que será adicionado a um frasco não reconstituído de 2 g para obter esta concentração.

- a. Primeiro calcule o volume de pó do fármaco no frasco de 2 g.

O volume da injeção, quando reconstituída conforme orientado na bula:

$$\frac{250 \text{ mg}}{1 \text{ mL}} = \frac{2.000 \text{ mg}}{x \text{ mL}}; x = 8 \text{ mL}$$

O volume de diluente adicionado para reconstituição, conforme orientado na bula, é 7,2 mL.

Volume do pó: $8 \text{ mL} - 7,2 \text{ mL} = 0,8 \text{ mL}$

- b. Agora, calcule o novo volume de água a ser adicionado para reconstituição, para dar uma concentração de 100 mg/mL.

Novo volume de injeção após reconstituição, para obter 100 mg/mL:

$$\frac{100 \text{ mg}}{\text{mL}} = \frac{2.000 \text{ mg}}{x \text{ mL}}; x = 20 \text{ mL}$$

Volume do pó = 0,8 mL

Novo volume de diluente para obter 100 mg/mL:

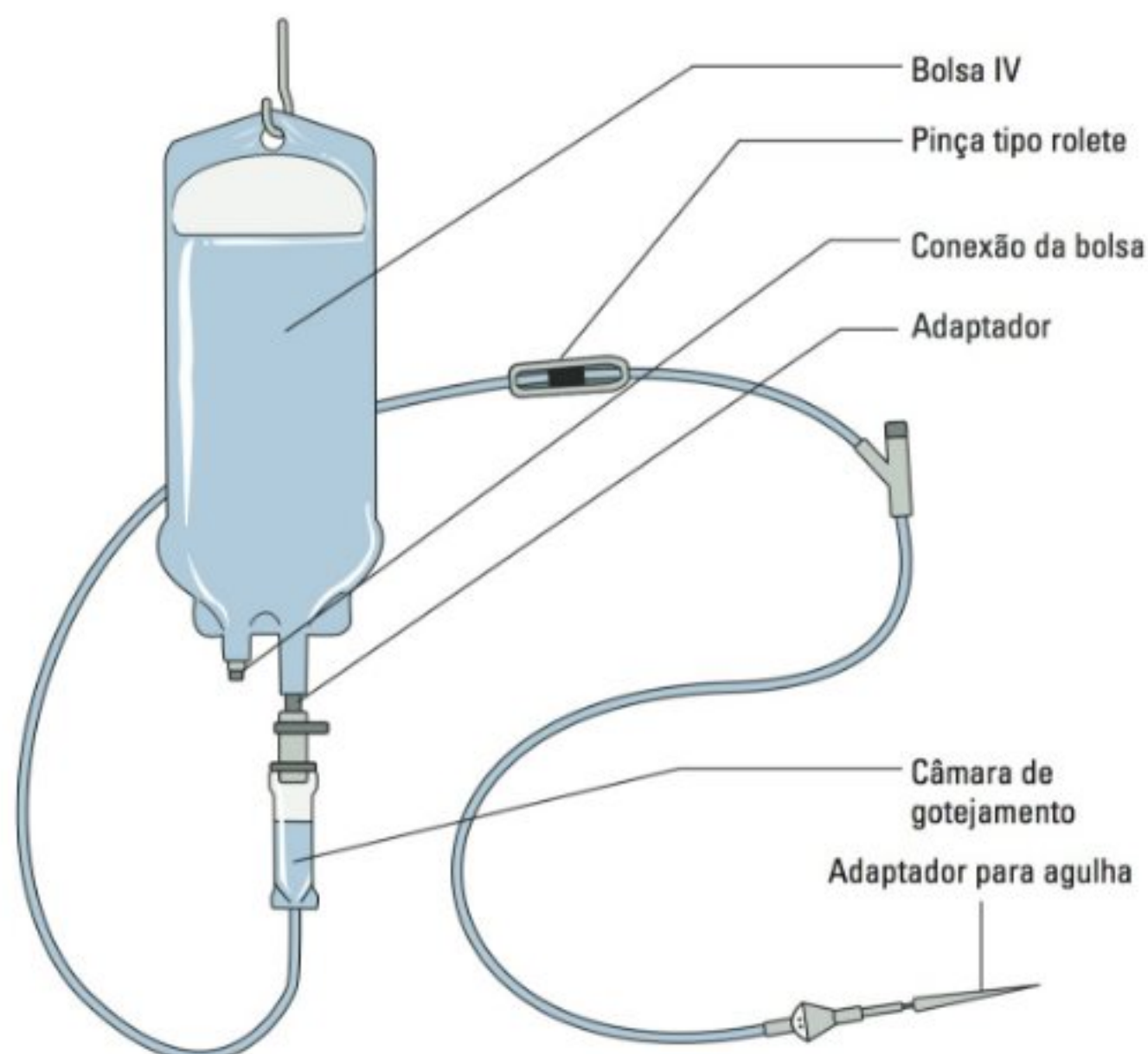
$$20 \text{ mL} - 0,8 \text{ mL} = 19,2 \text{ mL}$$

- c. Da mesma forma que o exemplo anterior, pode ser necessário adicionar a água em duas etapas, e provavelmente o produto parcialmente reconstituído deva ser transferido para um frasco maior ou uma seringa de 20 mL, para acomodar o volume total de 20 mL.

C. Cálculo de taxas de fluxo intravenoso

As administrações intravenosa, contínua ou intermitente, requerem que o fluxo da solução IV para o paciente seja regulado em uma taxa recomendada ou um intervalo de tempo desejado ou recomendado.

1. Um método de controle da taxa de fluxo consiste em usar um conjunto de infusão IV que tenha uma câmara de gotejamento. (Ver a ilustração do conjunto de infusão IV com bolsa IV.)
 - a. Um conjunto para infusão IV é constituído de um tubo de plástico com um adaptador em uma extremidade que é inserida na conexão da bolsa ou frasco IV; a outra extremidade do tubo possui uma agulha ou um adaptador similar que acessa a veia do paciente. O conjunto IV tem uma câmara de gotejamento de plástico transparente inserido no tubo logo abaixo do adaptador. O orifício do fundo do adaptador dentro da câmara de gotejamento fornece um tamanho de gota controlado (p. ex., 0,05 mL/gota ou 20 gotas/mL).
 - b. A taxa de fluxo é regulada ao usar a pinça tipo rolete no conjunto IV, que controla o número de gotas por minuto que flui da câmara de gotejamento através do tubo até o paciente.
 - c. Existem vários conjuntos IV comuns: 10, 15, 20 e 60 gotas/mL; o último é chamado, às vezes, de microgota, ou conjunto de microgota.



Conjunto de infusão intravenosa com bolsa IV.

(LifeART Image Copyright © 2008 Lippincott Williams & Wilkins. Todos os direitos reservados.)

- d. O enfermeiro ou cuidador conta o número de gotas por minuto que entra na câmara de gotejamento e converte para mililitros por minuto, usando o tamanho de gotas por mililitro do conjunto. Se a taxa for muito rápida ou muito lenta, ela é ajustada usando a pinça tipo rolete. Esse processo é ilustrado com vários exemplos dados aqui e em vários dos exemplos de prescrição descritos a seguir.
2. Em algumas circunstâncias, taxas de administração precisas ou pressão positiva são requeridas; nessas situações, são necessários dispositivos de infusão, como controladores ou bombas infusoras. Para dispositivos de infusão como este, a taxa desejada em mililitros por hora ou em mililitros por minuto é programada no *software* do dispositivo.

Exemplo 34.3

Considerando a seguinte prescrição:

KCl 20 mEq em 500 mL de dextrose 5% em água. Infundir IV por oito horas. O conjunto para administração libera 20 gotas/mL.

1. Qual é a taxa de fluxo em mililitros por hora?

$$500 \text{ mL} / 8 \text{ h} = 62,5 \text{ mL/h} = 63 \text{ mL/h}$$

2. Qual é a taxa de fluxo em gotas por minuto?

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{20 \text{ gotas}}{\text{mL}} \right) \left(\frac{63 \text{ mL}}{\text{hr}} \right) \left(\frac{\text{hr}}{60 \text{ min}} \right) = 21 \text{ gotas/min}$$

Exemplo 34.4

Considerando a seguinte prescrição:

Ampicilina Na 175 mg em 100 mL de solução de NaCl 0,9%. Infundir IV secundária (*piggyback*) por 15 minutos e repetir a cada seis horas.

O conjunto para administração libera 15 gotas/mL.

1. Qual é a taxa de fluxo em mililitros por minuto?

$$100 \text{ mL} / 15 \text{ minutos} = 6,7 \text{ mL/min}$$

2. Qual é a taxa de fluxo em gotas por minuto?

Por análise dimensional:

$$\left(\frac{15 \text{ gotas}}{\text{mL}}\right)\left(\frac{6,7 \text{ mL}}{\text{min}}\right) = 101 \text{ gotas/min}$$

Por proporção:

$$\frac{15 \text{ gotas}}{\text{mL}} = \frac{x \text{ gotas}}{6,7 \text{ mL}}; x = 101 \text{ gotas}$$

Veja que, no último cálculo, obtivemos o número de gotas por minuto ao calcular o número de gotas em 6,7 mL. Como 6,7 mL é o volume dado em cada minuto, o número de gotas em 6,7 é o número de gotas fornecido por minuto (101 gotas, nesse caso).

Exemplo 34.5

Considerando a seguinte prescrição:

Nitroglicerina IV 50 mg em 250 mL de Solução Salina Normal. Iniciar com 5 µg/min e titular a dose com relação à resposta.

O conjunto para administração libera 60 gotas/mL.

1. Qual é a taxa de fluxo da solução de nitroglicerina (NTG) em mililitros por hora?

$$\left(\frac{250 \text{ mL}}{50 \text{ mg de NTG}}\right)\left(\frac{\text{mg}}{1.000 \text{ µg}}\right)\left(\frac{5 \text{ µg de NTG}}{\text{min}}\right)\left(\frac{60 \text{ min}}{\text{h}}\right) = 1,5 \text{ mL/h}$$

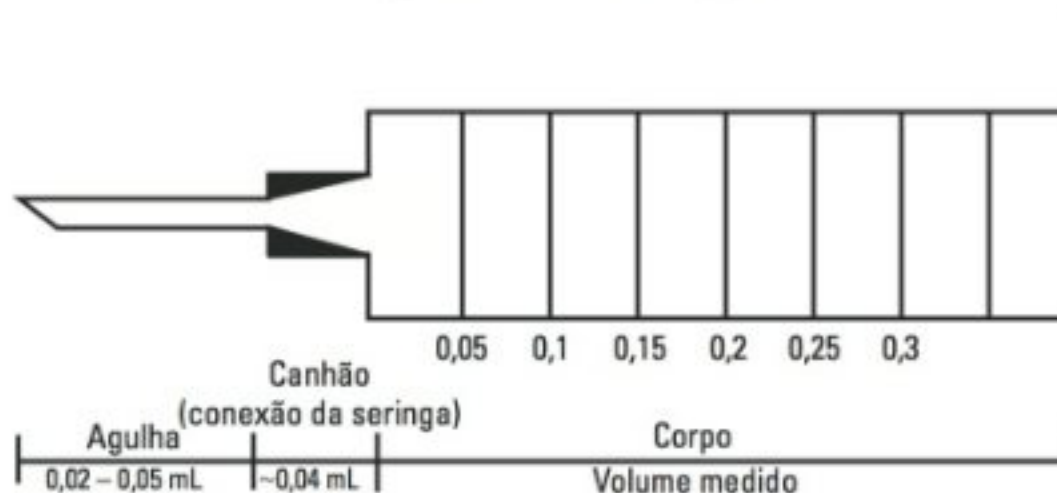
2. Qual é a taxa de fluxo em gotas por minuto?

$$\left(\frac{60 \text{ gotas}}{\text{mL}}\right)\left(\frac{1,5 \text{ mL}}{\text{h}}\right)\left(\frac{\text{h}}{60 \text{ min}}\right) = 1,5 \text{ gotas/min}$$

Nota: quando o conjunto para administração libera 60 gotas/mL, mililitro por hora é igual a gotas por minuto.

D. Misturando dois ou mais medicamentos em uma seringa

1. Verifique as doses.
2. Verifique a compatibilidade.
 - a. Leia a bula do produto ou o *Handbook on Injectable Drugs* ou the *King Guide to Parenteral Admixtures* para informações sobre compatibilidade.
 - b. Consulte o médico no caso de alguma mudança substancial.
3. Técnicas especiais para garantir os volumes de dose adequados quando um ou mais volumes são **pequenos**.
 - a. Exemplos de casos comuns
 - (1) Doses pediátricas
 - (2) Insulina
 - (3) Fármacos biotecnológicos
 - b. Duas questões que devem ser consideradas em relação aos volumes de dose em análise
 - (1) Espaço morto na conexão da seringa com a agulha e interior da agulha
 - (2) Volume para enchimento (do inglês *priming**)
 - c. Espaço morto na conexão da seringa e interior da agulha



*N. de T. Volume descontado ou compensado referente ao espaço interno existente dentro da conexão da seringa e interior da agulha.

O volume da conexão da seringa varia de acordo com o seu fabricante e seu tamanho. O volume do interior da agulha varia de acordo com o fabricante, o calibre (gauge) e o comprimento. Os volumes foram verificados para várias seringas de 1 mL e diversos tamanhos de agulhas. Os volumes da conexão da seringa e do interior da agulha para este exemplo são dados aqui.

Volume no canhão = 0,4 mL

Volume do interior de agulha de 1 polegada e 22 gauges = 0,03 mL.

Volume do interior de uma agulha com filtro de 1½ polegadas e 19 gauges = 0,05 mL

Quando você tem um pequeno volume para uma dose e várias coletas em série com uma mesma seringa, remova um volume muito maior da primeira solução (pelo volume que permanece na conexão da seringa e no interior da agulha) e um, não suficiente da segunda solução (devido ao mesmo volume). Erros potenciais são mostrados nos seguintes exemplos:

- (1) Agulha filtrante usada e não trocada entre as coletas: 0,09 mL

$$(0,04 \text{ mL [conexão]} + 0,05 \text{ mL [agulha]}) = 0,09 \text{ mL}$$

- (2) Agulha de 1 polegada e 22 gauges usada e não trocada entre as coletas: 0,07 mL

$$(0,04 \text{ mL [conexão]} + 0,03 \text{ mL [agulha]}) = 0,07 \text{ mL}$$

- (3) Qualquer agulha usada, mas trocada entre as coletas: 0,04 mL (apenas o volume da conexão da seringa, pois a agulha foi trocada entre as coletas).

Como você pode ver, para pequenos volumes de dose (menos que 1,0 mL), o espaço morto pode representar uma diferença significativa. Você também pode observar que, mesmo se trocar as agulhas entre as coletas, ainda pode ter um erro percentual substancial (do espaço morto de 0,04 mL da conexão da seringa) se um dos volumes for muito pequeno.

d. Métodos para lidar com o espaço morto com volumes pequenos de dose: Existem duas formas de manuseio desse espaço, dependendo das circunstâncias.

- (1) Se for necessária uma dose precisa: caso uma dose particular de cada medicamento for necessária, o problema morto pode ser contornado da seguinte forma:

(a) Retire a dose adequada de cada medicamento com seringas diferentes.

(b) Remova a tampa de proteção de uma terceira seringa, puxe seu êmbolo e então, usando a técnica asséptica, injete cada uma das soluções do medicamento para a terceira seringa através da abertura da sua ponta.

Ao retirar o volume adequado da dose de cada fármaco em seringas separadas e então injetá-los em uma terceira seringa, o volume correto medido de cada fármaco estará nessa última. O volume extra para o espaço morto permanece nas agulhas e seringas originais. Isso está ilustrado no Exemplo de Prescrição 34.4.

- (2) Para injeções que são administradas com frequência e ajustadas com base nos parâmetros de monitoramento, existem alguns casos para os quais volumes pequenos são retirados em sequência na mesma seringa. Um exemplo comum é o uso de insulinas regulares e de longa ação, quando aplicadas ao mesmo tempo; a administração de ambas as injeções em uma seringa permite que o paciente receba apenas uma picada. Nesse caso, o uso de três seringas seria complexo e oneroso para o indivíduo. Como as doses são administradas rotineiramente e ajustadas com base nos níveis de glicose no sangue, desde que os mesmos procedimento e sequência de retirada sejam usados, a preocupação sobre o espaço morto da agulha não é pertinente. Entretanto, é importante usar sempre os mesmos sequência e procedimento, pois esse espaço ainda existe e afeta os volumes retirados; nessa situação, é compensado pelo ajuste de doses com o monitoramento dos resultados. Tal método é ilustrado no Exemplo de Prescrição 34.5.

e. Volume de enchimento (*priming*): no exemplo demonstrado na seção d, em que uma dose precisa era necessária, o volume extra de cada solução deve ser retirado para encher a conexão da terceira seringa e para purgar a nova seringa que o enfermeiro aplicará quando administrar a solução ao paciente. Ele é chamado de *volume de enchimento*.

- (1) Se os volumes dos medicamentos forem **iguais**, o volume de enchimento pode ser igualmente dividido, uma metade para cada medicamento. Por exemplo, se existem dois medicamentos, o volume de enchimento desejado é 0,1 mL, você usaria 0,05 mL para cada um.

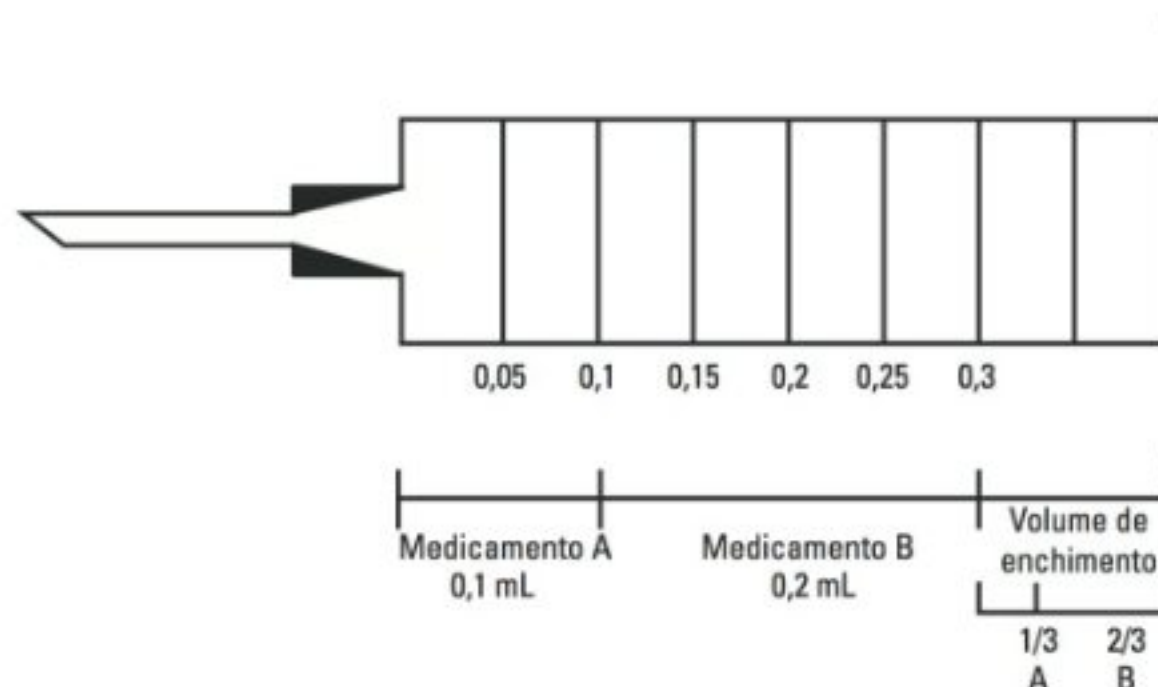
- (2) Se eles **não** forem iguais, o volume de enchimento deve ter a mesma proporção de volume de cada solução do medicamento, como determinado pelos volumes da dose. Por exemplo:

Medicamento A: volume de dose 0,1 mL

Medicamento B: volume de dose 0,2 mL

Volume total da dose: 0,3 mL

Se for desejado um volume de enchimento de 0,1 mL, um terço deste volume ($0,1/0,3 = 1/3$), ou 0,033 mL, deve ser do Medicamento A, e dois terços ($0,2/0,3 = 2/3$), ou 0,067 mL, do Medicamento B.



Portanto, para administrar 0,1 mL do Medicamento A e 0,2 mL do Medicamento B em uma seringa, retire 0,13 mL de Medicamento A em uma seringa (0,1 mL para a dose e 0,03 mL para volume de enchimento); retire 0,27 mL de Medicamento B em uma segunda seringa (0,2 mL para a dose e 0,07 mL para volume de enchimento). Coloque as soluções em uma terceira seringa e coloque uma tampa tipo Luer. Agora esta seringa contém 0,4 mL (0,13 mL do Medicamento A + 0,27 mL do Medicamento B 0,4 mL). Quando o enfermeiro administrar a dose de 0,3 mL, acoplará uma agulha adequada à seringa e preencherá a conexão da seringa e com a agulha. Ela então empurrará o êmbolo até a marca de 0,3 mL, antes de administrar ao paciente. Esse é o motivo pelo qual o volume a ser administrado deve estar sempre indicado no rótulo da seringa.

EXEMPLOS DE PRESCRIÇÃO

Nota: Nos seguintes exemplos de prescrições, exceto quando indicado de outra forma, as descrições e informações sobre estabilidade foram retiradas da bula do produto. Como isso varia dependendo do fabricante, consulte sempre a bula ou o rótulo do recipiente do produto que você está usando. Quase sempre as informações mudam com o tempo para os mesmos produto e fabricante, por isso, devem ser frequentemente verificadas.

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 34.1

CASO: Darbie Potensky é um homem de 69 anos, 86 kg e 1,70 m de altura. Ele estava trabalhando como cozinheiro-chefe, quando começou a sentir dor no peito e dificuldade para respirar. Após a ambulância transportá-lo para o Hospital da Comunidade do Vale Feliz, a equipe médica constatou que ele teve uma embolia pulmonar (EP). Darbie também está sendo tratado para insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão e insuficiência renal leve. Seu médico, Dr. Prendergas, solicitou infusão lenta de insulina. A política do hospital exige o uso de bolsas produzidas em uma concentração-padrão de heparina sódica de 25.000 unidades em 250 mL de dextrose 5%; entretanto, a concentração que é regularmente comprada está em falta. A farmácia interna prepara a mesma concentração, de modo que quando o material chegar, não será necessário fazer alterações na terapia.

**HOSPITAL DA COMUNIDADE DO VALE FELIZ
RODOVIA TANAGER 220
BIRDEVILLE, ILLINOIS 60644**

PRESCRIÇÃO**PROTOCOLO DE INFUSÃO DE HEPARINA BASEADO NO PESO**Nome do paciente: Darbie Potensky

Quarto # 315NW

Data e hora: 00/00/00 1830

Pt #: 5698765

Peso do paciente no momento da internação: 86 kgDiagnóstico: Embolia pulmonar**HEPARINA**

1) Exames laboratoriais para a terapia com heparina: tempo de protrombina (PT/INR) e hemograma no primeiro dia e, então, a cada três dias. Tempo de tromboplastina parcial (TTP), seis horas após iniciar heparina, e a cada seis horas, durante as primeiras 24 horas, depois diariamente.

Após as 24 horas iniciais, obter TTP, seis horas após qualquer ajuste na velocidade da heparina.

Se PTT for maior que 135 s por duas medidas consecutivas, notificar o médico.

2) Prescrição de heparina: tratamento cardiovascular (p. ex., DVT, PE):

Dose de ataque de heparina = 70 un./kg IV bolus

Infusão de manutenção de heparina = 15 un./kg/h e monitorar TTP em seis horas

Use TTP para ajustar a taxa de infusão da heparina usando:

20-29 s – aumentar a taxa da heparina em 200 unidades/h

30-49 s – aumentar a taxa da heparina em 100 unidades/h

50-74 s – não alterar a taxa de heparina

75-94 s – reduzir a taxa da heparina em 100 unidades/h

95-114 s – reduzir a taxa da heparina em 200 unidades/h

115- ou maior – reduzir a taxa da heparina em 300 unidades/h

Solicitante

Dr. I. Prendergas

Assinatura

Data: 00/00/00**REVISÃO DA PRESCRIÇÃO E CÁLCULOS DA DOSE****Dose/concentração**

Dose *bolus* de heparina em unidades:

$$\left(\frac{70 \text{ unidades}}{\text{kg}} \right) \left(\frac{86 \text{ kg}}{1} \right) = 6.020 \text{ unidades} \approx 6.000 \text{ unidades}$$

Taxa de infusão contínua em unidades por hora:

$$\left(\frac{15 \text{ unidades}}{\text{kg/h}} \right) \left(\frac{86 \text{ kg}}{1} \right) = 1.290 \text{ unidades/h} \approx 1.300 \text{ unidades/h}$$

Concentração = quantidade total do fármaco/volume total

Concentração (em unidades/mL) = 25.000 unidades/250 mL = 100 unidades/mL

Dose prescrita

6.000 unidades (70 unidades/kg para este homem de 86 kg [189 lb]) IV *bolus* seguido de infusão contínua a 1.300 unidades/h e monitoramento usando o teste de coagulação tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa).

Dose de infusão contínua por hora = 1.300 unidades/h

Taxa de fluxo (em mL/h) = dose por hora dividida pela concentração (em unidades/mL)

$$\text{Vazão do fluxo} = \frac{1.300 \text{ unidades/h}}{100 \text{ unidades/mL}} = 13 \text{ mL/h}$$

Nota: a dose incorreta de heparina implica vários sinais e sintomas. Muitas instituições possuem protocolos para o seu uso, obrigando a adoção de uma concentração padronizada do fármaco e de protocolos de dose consistentes para minimizar os erros. Além disso, a abreviação “u” não deve ser usada nunca. Sempre escreva todas as doses usando a palavra “unidades” inteira.

Cálculos de taxa de fluxo IV

Mililitros por hora:

$$\left(\frac{250 \text{ mL}}{25.000 \text{ unidades}} \right) \left(\frac{1.300 \text{ unidades}}{\text{h}} \right) = 13 \text{ mL/h}$$

Gotas por minuto:

$$\left(\frac{60 \text{ gotas}}{\text{mL}} \right) \left(\frac{13 \text{ mL}}{\text{h}} \right) \left(\frac{\text{h}}{60 \text{ min}} \right) = 13 \text{ gotas/min}$$

Nota: embora as taxas de fluxo de heparina IV muitas vezes sejam reguladas usando um controlador de infusão, para o qual a taxa é programada em mililitros por hora, o cálculo anterior serve para oferecer uma prática adicional para o cálculo dessa taxa, usando uma câmara de gotejamento.

$$\text{Tempo de duração de uma bolsa: } \frac{250 \text{ mL}}{13 \text{ mL/h}} = 19,2 \text{ h}$$

Quantidade dos ingredientes:

Concentração da injeção de Heparina Na: 5.000 unidades/mL

Volume de injeção de heparina Na para solução de infusão IV:

$$\frac{5.000 \text{ unidades}}{\text{mL}} = \frac{25.000 \text{ unidades}}{x \text{ mL}}; x = 5 \text{ mL}$$

REGISTRO DA MANIPULAÇÃO

HOSPITAL DA COMUNIDADE DO VALE FELIZ RODOVIA TANAGER 220 BIRDVILLE, ILLINOIS 60644				
Nome: Darbie Potensky		Quarto: 315NW		
Número do pt: 5698765		Peso atual: 86 kg		
Médico: Prendergas		RX: 101607-22		
Ingredientes	Qtde	Fab.	Lote	Venc.
Heparina Na frasco de 5.000 unidades/mL	25.000 unidades/5 mL	<u>Hospira</u>	<u>2351356</u>	<u>mês/ano</u>
Em solução de Dextrose 50%	250 mL	<u>Baxter</u>	<u>BB25463</u>	<u>mês/ano</u>
Instruções para manipulação: use técnica asséptica em todos os procedimentos para preparar essa solução estéril. Tire bijuterias e lave as mãos e os antebraços com sabão germicida. Vista propés, touca, use uma máscara e um avental limpo e impermeável. Aplique um limpador para mãos à base de álcool, deixe secar e coloque luvas de proteção estéreis, sem talco. Limpe as superfícies da capela de fluxo laminar com álcool isopropílico estéril 70% usando um tecido sem algodão. Junte os materiais necessários, incluindo agulhas e seringas. Utilizando um <i>swab</i> de álcool estéril para cada superfície, desinfete todos os septos e a conexão da bolsa de dextrose 5%. Retire 5 mL de heparina sódica do frasco e adicione à bolsa de dextrose de 250 mL. Inverta a bolsa para misturar bem. Rotule adequadamente.				
Preparado em: <u>1800 00/00/00</u>		Preparado por: <u>MES, RPh</u>		
Não suspender após: <u>1800 00/02/00</u>				
ARMAZENE NO REFRIGERADOR				

COMPATIBILIDADE/ESTABILIDADE/PRAZO DE VALIDADE

Compatibilidade – estabilidade: a heparina sódica está disponível como solução injetável, que está estável à temperatura ambiente. Embora existam relatos conflitantes na literatura, esse fármaco é considerado fisicamente compatível e estável em Dextrose 5% em Água para Injeção, na concentração dessa solução de infusão contínua, conforme o *Handbook of Injectable Drugs* (4) e as informações do fabricante para bolsas de infusão pré-preparadas.

Acondicionamento, armazenamento e prazo de validade: a farmácia colocará um rótulo “Armazene no refrigerador” nessa solução parenteral de grande volume sem conservante. Também rotulará a bolsa com o prazo de validade costumeiro de 48 horas, que é consistente com a política do hospital para soluções IV desse tipo, quando rotuladas e armazenadas no refrigerador.

VERIFICAÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: todos os volumes devem ser verificados e confirmados. A solução deve ser inspecionada e encontrada clara, incolor e livre de qualquer material particulado ou turbidez.

RÓTULO

HOSPITAL DA COMUNIDADE DO VALE FELIZ RODOVIA TANAGER, 220 BIRDEVILLE, IL 60644	
Nome: Darbie Potensky	Quarto: 315NW
Número do pt: 569876	Peso atual: 86 kg
Médico: Prendergas	Rx: 101607-22
Heparina sódica	25.000 unidades
Em solução de dextrose 50%	250 mL
Infundir inicialmente a 15 unidades/kg/h (1.300 unidades/h) e ajustar a dose, se for preciso, com base nos resultados de TTPa.	
Taxa de infusão: 13 mL/h inicialmente; ajustar com base nos resultados de TTPa	
Preparado em <u>1800 00/00/00</u>	Preparado por: <u>MES, RPh</u>
Não usar após: <u>1800 00/02/00</u>	
ARMAZENE NO REFRIGERADOR	

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 34.2

CASO: Richard J. “RJ” Reynolds é um homem de 44 anos, 1,60 m de altura e 60 kg, com um histórico de consumo de 60 maços de cigarro ao ano. Recentemente, ele recebeu o diagnóstico de câncer de pulmão de pequenas células e está recebendo um regime quimioterápico com cisplatina. Ele relatou ao seu médico, Dr. Doctor, que está sentindo câibras nas pernas. Um perfil metabólico completo revelou níveis plasmáticos de potássio de 2,6 e de magnésio de 1,4 mg/dL. Dr. Doctor enviou RJ ao centro de infusão da clínica para terapia de reposição de eletrólitos.

CLÍNICA ONCOLÓGICA MELHOR ATENÇÃO À SAÚDE AVENIDA EAST HEALTHCARE, 1100, SALA 200 POTOSI, CEP 53820	
Nome do paciente: Richard Reynolds	Número do paciente: <u>1020162</u>
Data de nascimento: dia/mês/ano	
Prescrições médicas:	
<i>Infundir 3 g de Sulfato de Magnésio e 60 mEq de Cloreto de Potássio por via IV durante seis horas por cateter venoso central de inserção periférica (PICC) para reposição eletrolítica. Lavar a linha conforme o protocolo após infusão.</i>	
Assinatura: <u>Dr. J. Doctor</u>	Data: <u>00/00/0000</u>

REVISÃO DA PRESCRIÇÃO E CÁLCULOS DA DOSE

A farmácia da clínica prepara todas as medicações do centro de infusão. De acordo com as referências, as doses de ambos os eletrólitos estão adequadas para o paciente e sua condição. Os protocolos clínicos exigem que todas as infusões de potássio sejam dadas em uma taxa de 10 mEq/h ou mais lenta. Com uma osmolalidade na faixa de 4.000 mOsm/L, o cloreto de potássio é extremamente

irritante para as veias periféricas e deve ser diluído. Enquanto o magnésio pode ser administrado como uma injeção IV direta; em certos casos clínicos, como eclâmpsia na gravidez, ele deve ser diluído na terapia de reposição eletrolítica. A farmácia determina que os dois eletrólitos são compatíveis com Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção por 24 horas (4). Ambos os eletrólitos serão adicionados a 1.000 mL de Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção e infundidos com uma bomba de infusão para minimizar o risco de fluxo livre de potássio.

Dose/concentração: as doses e concentrações são adequadas e estão conforme o protocolo (ver anteriormente).

Quantidade de ingredientes

Dose de sulfato de magnésio em gramas = 3 g

Concentração da injeção de sulfato de magnésio = 500 mg/mL ou 0,5 g/mL

Volume de sulfato de magnésio a ser adicionado (em mL):

$$\frac{0,5 \text{ g}}{1 \text{ mL}} = \frac{3 \text{ g}}{x \text{ mL}}; x = 6 \text{ mL}$$

Dose de cloreto de potássio (em mEq) = 60 mEq

Concentração da injeção de cloreto de potássio = 2 mEq/mL

Volume de cloreto de potássio a ser adicionado (em mL):

$$\frac{2 \text{ mEq}}{1 \text{ mL}} = \frac{60 \text{ mEq}}{x \text{ mL}}; x = 30 \text{ mL}$$

Cálculo da taxa de fluxo IV

Taxa em mililitros por hora = volume total da bolsa/total de horas de infusão

Taxa = 1.000 mL/6 h ou 167 mL/h

REGISTRO DA MANIPULAÇÃO

CLÍNICA ONCOLÓGICA MELHOR ATENÇÃO À SAÚDE
AVENIDA EAST HEALTHCARE, 1100, SALA 200
POTOSI, CEP 53820

REGISTRO DA MANIPULAÇÃO

Medicamentos	Qtde	Fab.	Lote #	Venc.
Injeção de Cloreto de Potássio 2 mEq/mL	30 mL	Hospira	12567841	mês/ano
Injeção de Sulfato de Magnésio 500 mg/mL	6 mL	Hospira	45512874	mês/ano
Bolsa de Cloreto de Sódio 0,9%	1.000 mL	Baxter	AB25415	mês/ano
Materiais	# usados			
Seringa, 30 mL	1	BD	45212z5	mês/ano
Seringa, 10 mL	1	BD	58742a5	mês/ano
Aguilha 22 ga × 1"	2	BD	45552z4	mês/ano

Instruções para manipulação: use técnica asséptica em todos os procedimentos para preparar essa solução estéril. Retire bijuterias e lave as mãos e os antebraços com sabão germicida. Vista propés, touca, use uma máscara e um avental limpo e impermeável. Aplique um limpador para mãos à base de álcool, deixe secar e coloque luvas de proteção estéreis, sem talco. Limpe as superfícies da capela de fluxo laminar com álcool isopropílico estéril 70% usando um tecido sem algodão. Junte os materiais necessários, incluindo agulhas e seringas. Utilizando um *swab* de álcool estéril para cada superfície, desinfete todos os septos e a conexão de injeção da bolsa da solução salina de cloreto de sódio. Retire o cloreto de potássio 60 mEq/30 mL e adicione à bolsa; inverta a bolsa para misturar completamente. Retire 3 g de sulfato de magnésio (24 mEq)/6 mL e acrescente à bolsa. Inverta a bolsa e misture os eletrólitos na solução. Rotule adequadamente.

Nome do paciente: Reynolds, Richard
Preparado por: D. Gillis, CPT
Data: 00/00/00 1300

Médico solicitante: Dr. J. Doctor
Verificado por: M. Swandby, RPh
Data-limite de uso: 1300 00/01/00

COMPATIBILIDADE/ESTABILIDADE/PRAZO DE VALIDADE

Compatibilidade – estabilidade: a farmácia possui os dois eletrólitos disponíveis como soluções em frascos de dose múltipla e a principal solução IV, Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção, em uma bolsa de cloreto de polivinila.

A injeção de cloreto de potássio apresenta pH neutro na faixa de 4 a 8. Essa solução é química e fisicamente muito estável e é compatível em solução salina de cloreto de sódio com sulfato de magnésio (4). Os frascos de dose múltipla usados por essa farmácia contêm metilparabeno (0,05%) e propilparabeno (0,005%) como conservantes, mas quando diluídos na solução parenteral de grande volume, o sistema conservante não será suficiente para proteger a preparação contra o crescimento microbiano. Após adicionar o cloreto de potássio a uma solução IV, a bolsa deve ser invertida várias vezes para garantir a completa mistura.

O sulfato de magnésio está disponível como uma solução a 50%, fornecendo 500 mg/mL ou 4,06 mEq/mL. A osmolalidade calculada da solução a 50% é 4.060 mOsm/L; muito similar à da injeção de cloreto de potássio. O pH ajustado está na faixa de 5 a 7 (4).

Acondicionamento, armazenamento e prazo de validade: a farmácia rotulará essa solução parenteral de grande volume sem conservante como “Armazene no refrigerador, não congele”. Também indicará na bolsa o prazo de validade de 24 horas, que é consistente com a estabilidade da mistura, conforme indicado anteriormente.

RÓTULO

CLÍNICA ONCOLÓGICA MELHOR ATENÇÃO À SAÚDE AVENIDA EAST HEALTHCARE, 1100, SALA 240 POTOSI, CEP 53820	
Nome: Reynolds, RJ	Número do paciente: 1020162
Médico: Dr. J.M. Doctor	Data: 00/00/00
Cloreto de Potássio	60 mEq
Sulfato de Magnésio	3 grams (24 mEq)
Em Solução de Cloreto de Sódio 0,9%	1.000 mL
Infundir a 167 mL/h por seis horas.	
Preparado em: 1300 00/00/00	
Preparado por: D. Gillis, CPT	Verificado por: M. Swandby, RPh
Não suspender após: 1300 00/01/00	
ARMAZENE NO REFRIGERADOR. NÃO CONGELAR.	

VERIFICAÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: todos os volumes devem ser verificados e confirmados. A

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 34.3

solução deve ser inspecionada e deve estar clara, incolor e isenta de materiais particulados ou turbidez.

CASO: Peter Leindurt é um paciente de 44 anos com linfoma não Hodgkin, internado no hospital após um pico de temperatura de 39°C. As culturas sanguíneas são coletadas de seu cateter de Groshong e perifericamente. O resultado indicou uma infecção sistêmica por *C. parapsilosis*. O cateter de Groshong foi removido. Devido ao histórico de Peter de grave desequilíbrio eletrolítico e elevados níveis sanguíneos de ureia e creatinina com tratamento prévio com anfotericina B, o paciente iniciou a terapia com Abelcet (complexo lipídico de anfotericina B).

CLÍNICA ONCOLÓGICA MELHOR ATENÇÃO À SAÚDE
AVENIDA EAST HEALTHCARE, 1100, SALA 200
POTOSI, CEP 53820

PRESCRIÇÕES MÉDICAS

Nome do paciente: Leindurt, Peter

Quarto # 318NW

Data e hora: 00/00/00 1100

Número do paciente: 4586741

Peso do paciente na internação: 59,8 kg

Diagnóstico: infecção fúngica na linha central

*Anfotericina B 300 mg em complexo lipídico em dextrose 5% IV por duas horas uma vez ao dia.
 Lavar a via IV com dextrose 5% antes e após cada infusão.*

Médico prescritor: Dr. D. Bugg
 Assinatura

Data: 00/00/00 1100

REVISÃO DA PRESCRIÇÃO E CÁLCULOS DA DOSE

O complexo lipídico de anfotericina B é uma suspensão amarela opaca, disponível na concentração de 5 mg/mL em frascos de 20 mL. De acordo com o rótulo do produto, esse medicamento apresenta pH entre 5 a 7 e é incompatível com soluções salinas. Ele é preparado para alcançar uma concentração final de 1 mg/mL. O medicamento será adicionado a uma bolsa de dextrose 5% de 250 mL, e a farmácia determinou que as bolsas de 250 mL contenham um excesso de 25 mL. Um filtro de 5 µm é fornecido junto à preparação.

Verificação da dose do paciente

A dose usual observada no rótulo do produto é 5 mg/kg.

Dose = peso do paciente (em kg) × dose (em mg/kg):

$$59,8 \text{ kg} \times 5 \text{ mg/kg} = 299 \text{ mg}$$

Portanto, uma dose de 300 mg é adequada.

Quantidade de ingredientes

Volume da suspensão de complexo lipídico de anfotericina B = dose/concentração do fármaco no frasco:

$$\text{Volume a acrescentar} = \frac{300 \text{ mg}}{5 \text{ mg/mL}} = 60 \text{ mL}$$

A farmácia determinou que as bolsas de dextrose 5% de 250 mL que eles têm no estoque tenham um excesso de 25 mL. Para alcançar a concentração final de 1 mg/mL na bolsa, a farmácia deve remover um volume antes de adicionar a anfotericina.

Volume a ser removido = volume total da bolsa + volume do medicamento a ser adicionado – volume final desejado da bolsa.

$$\text{Volume a ser removido} = 275 \text{ mL} + 60 \text{ mL} - 300 \text{ mL} = 35 \text{ mL}$$

REGISTRO DA MANIPULAÇÃO

CLÍNICA ONCOLÓGICA MELHOR ATENÇÃO À SAÚDE
AVENIDA EAST HEALTHCARE, 1100, SALA 240
POTOSI, CEP 53820

REGISTRO DA MANIPULAÇÃO

Medicamentos	Quantidade	Fab.	Lote #	Venc.
Frascos de complexo lipídico de anfotericina B de 20 mL, 5 mg/mL	60 mL	Hospira	12567841	mês/ano
Bolsa de Dextrose 50% em Água	250 mL	Hospira	45512874	mês/ano
Materiais	# usados			
Seringa, 60 mL	2	BD	45212z5	mês/ano
Agulha calibre 18 × 1 ½"	2	BD	45552z4	mês/ano

Instruções para manipulação: use técnica asséptica em todos os procedimentos para preparar essa solução estéril. Retire bijuterias e lave as mãos e os antebraços com sabão germicida. Vista propés, touca, use uma máscara e um avental limpo e impermeável. Aplique um limpador para mãos à base de álcool, deixe secar e coloque luvas de proteção estéreis, sem talco. Limpe as superfícies da capela de fluxo laminar com álcool isopropílico estéril 70% usando um tecido sem algodão. Junte os materiais necessários, incluindo agulhas e seringas. Agite gentilmente os três frascos de 20 mL do complexo lipídico de anfotericina B para garantir a total suspensão do medicamento. Usando um *swab* de álcool estéril para cada superfície, desinfete todos os septos e conexão de injeção da bolsa de dextrose 5%. Remova 35 mL da bolsa e descarte. Retire o complexo lipídico de anfotericina B 300 mg/ 60 mL. Conecte a agulha filtrante de 5 µm à seringa e injete a suspensão na bolsa de dextrose 5%. Inverta a bolsa várias vezes cuidadosamente para dispersar a suspensão do medicamento.

Nome do paciente: Peter Leindurt
Preparado por: D. Gillis, CPT
Data: 00/00/00 1300

Médico solicitante: Dr. D. Bugg
Verificado por: M. Swandby, RPh
PRAZO DE VALIDADE: 1300 00/02/00

COMPATIBILIDADE/ESTABILIDADE/PRAZO DE VALIDADE

O rótulo do produto indica que o complexo lipídico de anfotericina B é estável por 48 horas sob refrigeração, com um adicional de seis horas à temperatura ambiente. A farmácia indicará um prazo de validade de 48 horas e incluirá orientações auxiliares.

RÓTULO

CLÍNICA ONCOLÓGICA MELHOR ATENÇÃO À SAÚDE AVENIDA EAST HEALTHCARE, 1100, SALA 200 POTOSI, CEP 53820	
Nome do paciente: Leidurt, Peter	Número do paciente: 4586741
Médico prescritor: M. Bugg	Data: dia/mês/ano
Complexo lipídico de anfotericina B	300 mg
Dextrose 5% em água	250 mL
Concentração final: 1 mg/mL	Volume total: 300 mL
Infundir 300 mg IV durante 2 horas. Velocidade da bomba: 150 mL/h	
Preparado em: 1.300 00/00/00	Não usar após: 1300 00/02/00
Preparado por: D. Gillis, CPT	Verificado por: M. Swandby, RPh
Armazenar sob refrigeração. Não congelar.	
Agite a bolsa gentilmente para suspender o medicamento antes de infundir.	
Não usar filtro em linha durante a infusão.	
NÃO MISTURE COM SOLUÇÕES CONTENDO CLORETO DE SÓDIO	

VERIFICAÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: todos os volumes devem ser verificados e confirmados. A solução deve ser inspecionada e apresentar uma coloração amarela. A bolsa deve ser agitada com cuidado para garantir que o medicamento esteja isento de agregados grandes e se redistribua uniformemente por toda a solução.

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 34.4

CASO: Doremus Hogwart é um homem de 34 anos que foi ao seu médico com queixa de dor na planta do pé devido a uma verruga plantar persistente. O paciente tentou vários medicamentos de venda livre para remover a verruga sem sucesso. Sua médica, Dra. Elle McGonagall, decidiu injetar uma associação de antígenos de cândida, para teste cutâneo, e lidocaína 1% na verruga em uma tentativa para estimular uma resposta imunológica para erradicá-la. A médica faz uma prescrição para a farmácia da clínica de oncologia adjacente.

CLÍNICA ONCOLÓGICA MELHOR ATENÇÃO À SAÚDE AVENIDA EAST HEALTHCARE, 1100, SALA 200 POTOSI, WI 53820	
Nome do paciente: <u>Doremus Hogwart</u>	Número do paciente: <u>5645342</u>
Data de nascimento: dia/mês/ano	
Prescrição	
<i>Misturar 0,1 mL de antígeno de cândida para teste cutâneo com 0,9 mL de injeção de lidocaína 1% em uma seringa, para injeção intralesão.</i>	
Assinatura: <u>Dra. E. McGonagall</u>	Data: <u>00/00/0000</u>

REVISÃO DA PRESCRIÇÃO E CÁLCULOS DA DOSE: uma pesquisa na literatura revela um artigo de revisão no qual esse método foi descrito (5). A farmacêutica Henrietta Fishwich soube que o médico usa a seringa preparada e injeta imediatamente na área sob a verruga plantar, e então utiliza a agulha para “espetar” a verruga em vários pontos. Por causa do volume não especificado da solução a ser empregada, não há necessidade de deixar um excesso na seringa. As doses de cada componente são claramente revisadas na prescrição e correspondem à preparação descrita na referência.

REGISTRO DA MANIPULAÇÃO

CLÍNICA ONCOLÓGICA MELHOR ATENÇÃO À SAÚDE
AVENIDA EAST HEALTHCARE, 1100, SALA 240
POTOSI, CEP 53820

REGISTRO DA MANIPULAÇÃO

Medicamentos	Quantidade	Fab.	Lote #	Venc.
Antígeno do teste cutâneo para cândida	0,1 mL	Allermed	12567841	mês/ano
Injeção de lidocaína 10 mg/mL, frasco de 20 mL	0,9 mL	Hospira	45512874	mês/ano
Materiais	# usados			
Seringa, 3 mL	2	BD	45212z5	mês/ano
Seringa para tuberculina, 1 mL	1	BD	25521e3	mês/ano
Agulha 23 ga × 5/8"	2	BD	45552z4	mês/ano

Instruções para manipulação: use técnica asséptica em todos os procedimentos para preparar essa solução estéril. Retire bijuterias e lave as mãos e os antebraços com sabão germicida. Vista propés, touca, use uma máscara e um avental limpo e impermeável. Aplique um limpador para mãos à base de álcool, deixe secar e coloque luvas de proteção estéreis, sem talco. Limpe as superfícies da capela de fluxo laminar com álcool isopropílico estéril 70% usando um tecido sem algodão. Junte os materiais necessários, incluindo agulhas e seringas. Utilizando um *swab* de álcool estéril para cada superfície, desinfete todos os septos dos frascos. Puxe o êmbolo de uma seringa de 3 mL até 1 mL. Usando a seringa para tuberculina, retire 0,1 mL de antígeno de cândida e adicione à seringa de 3 mL pela extremidade. Com outra seringa de 3 mL, retire 0,9 mL da solução de lidocaína 10 mg/mL e acrescente, pela ponta na seringa de 3 mL, que contém o antígeno de cândida. Cubra a seringa com a tampa de proteção, coloque em uma bolsa com fecho zíper e rotule. Após a verificação final, transporte imediatamente para a Dra. McGonagall na Internal Medicine Clinic.

Nome do paciente: Doremus Hogwart
Preparado por: D. Gillis, CPT
Data: 00/00/00 1000

Médico solicitante: Dra. E. McGonagall
Verificado por: H. Fishwich, RPh
Prazo de validade: 1100 00/00/00

COMPATIBILIDADE/ESTABILIDADE/PRAZO DE VALIDADE: o antígeno de cândida para teste cutâneo em salina tamponada é uma solução clara, incolor, com pH entre 8,0 a 8,5. Essa preparação contém o conservante fenol 0,4%. A farmacêutica Fishwich não encontrou informações sobre compatibilidade desse antígeno quando misturado com lidocaína. A farmácia estoca a lidocaína 1% para injeção em frascos de dose múltipla de 20 mL, conservado com metilparabeno. A solução de lidocaína apresenta pH ajustado em torno de 6,5. Na falta de informações sobre compatibilidade, a farmacêutica deve preparar a injeção conforme solicitado, observando sinais visíveis de incompatibilidade e rotular a seringa com a advertência “USAR IMEDIATAMENTE” e um prazo de validade de uma hora.

RÓTULO

CLÍNICA ONCOLÓGICA MELHOR ATENÇÃO À SAÚDE AVENIDA EAST HEALTHCARE, 1100, SALA 240 POTOSI, CEP 53820	
Nome: Doremus Hogwart	Número do paciente: 5645342
Médico: Dra E. McGonagall	Data: 00/00/00
Antígeno de cândida para teste cutâneo	0,1 mL
Injeção de lidocaína 1% (10 mg/mL)	0,9 mL
	Volume total: 1 mL
Para uso como injeção intralésão	
Preparado em: 1000 00/00/00	Não usar após: 1100 00/00/00
Preparado por: D. Gillis, CPT	Verificado por: H. Fishwich, RPh
PARA USO IMEDIATO; DEVE SER DESCARTADO APÓS 1100 00/00/00. ENTREGAR IMEDIATAMENTE À DRA. MCGONAGALL NA INTERNAL MEDICAL CLINIC.	

VERIFICAÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: todos os volumes devem ser verificados e confirmados. A solução deve ser inspecionada e estar clara, incolor e isenta de material particulado ou turbidez.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sr. Hogwart. Eu sei que Dra. McGonagall pediu para você pegar a injeção para tratar sua verruga. O Sr. tem alguma alergia a medicamentos? Alguém já o informou se você é alérgico a anestésicos locais ou novocaína? Não? Isso é bom. Essa injeção é uma associação de um medicamento bastante usado para testar a resposta do seu sistema imunológico a um anestésico local chamado *lidocaína*. Se o sistema imunológico estiver trabalhando bem, você terá uma resposta imunológica na área da verruga que o incomoda, e as células do seu sistema imunológico irão atacá-la. O medicamento pode ser usado apenas imediatamente após seu preparo; por isso, entregue imediatamente à Dra. McGonagall. Pode arder quando injetar, mas isso deve durar apenas um minuto, até o anestésico fazer efeito. A área pode ficar vermelha e irritada. Se não desaparecer dentro de poucos dias, avise sua médica. Boa sorte!

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 34.5

CASO: Sugar McGee é uma mulher de 54 anos, com diabetes tipo 2, que, imediatamente após as refeições, apresenta níveis elevados de glicose sanguínea entre 300 e 350 mg/dL, acompanhada de visão borrada e micção frequente. Seu endocrinologista, Dr. Honeydoo, prescreveu uma associação de um análogo de insulina de ação rápida, adicionada à insulina isofano para fornecer melhor controle da glicose sanguínea pós-prandial. Ela apresenta a prescrição ao seu farmacêutico e pede ajuda para tomar a primeira dose, porque ela está a caminho de casa para jantar. O farmacêutico Smith orienta Sugar sobre a ordem da mistura descrita aqui e prepara a primeira injeção para a paciente usar imediatamente.

ESPECIALISTAS EM ENDOCRINOLOGIA DE TIMBUKTU ROD. WEST BETLINE, 2999. TIMBUKTU, CEP 53710 TELEFONE: 608-333-7171 FAX: 608-333-7181	
R # 6538	
NOME: <i>Sugar McGee</i>	DATA: <i>00/00/00</i>
ENDEREÇO: <i>Rua Timbutku, 1325, WI</i>	
R	<i>Frasco de insulina glulisina 100 unidades/mL 10 mL</i> <i>Frasco de insulina isofana humana 100 unidades/mL 10 mL</i>
N. Smith 00/00/00	
<i>Posologia: injetar 10 unidades de insulina glulisina e 55 unidades de insulina isofana 15 minutos antes do café da manhã e 15 minutos antes do jantar todos os dias.</i>	
Reutilização da prescrição: <i>11</i>	Dr. <i>Ima D. Honeydoo</i>
DEA N°: _____	

REVISÃO DA PRESCRIÇÃO E CÁLCULOS DA DOSE

Compatibilidade – estabilidade: quando os frascos de insulina são armazenados no refrigerador, mas protegidos contra o congelamento, a insulina é estável até o prazo de validade indicado no recipiente. Os frascos de insulina armazenados à temperatura ambiente e protegidos da luz solar direta são estáveis por 28 dias. Esses são frascos de dose múltipla e contêm um conservante.

As insulinas glulisina e isofana (NPH) devem ser administradas logo após a mistura. Embora a pré-mistura resulte no decréscimo da concentração sanguínea máxima ($C_{\text{máx}}$), quando comparado com a administração das injeções separadas simultaneamente, o tempo para a concentração máxima não é afetado, e a biodisponibilidade parece ser similar. Isso se aplica às insulinas lispro e aspart, que também são de ação rápida. Todas podem ser misturadas com insulina NPH, porém devem ser administradas imediatamente e dentro de 15 minutos antes ou logo após uma refeição. As insulinas de ação rápida não podem ser misturadas com outras de ação longa além da NPH.

Na mistura das insulinas em uma única seringa, a insulina glulisina (uma solução clara) é coletada primeiramente e, em seguida, a NPH (uma solução turva). Uma forma de lembrar a ordem dessa mistura é pensar em um dia claro perfeito de verão e um dia nublado. Visto que o ar que deve ser recolocado em cada frasco deve ser igual ao volume removido, a mistura das insulinas em uma única seringa requer uma sequência especial:

Exemplo: Glulisina (ou insulina regular) necessária = x unidades
 Insulina NPH necessária = y unidades

Ordem das etapas:

1. Limpe a tampa do frasco de insulina NPH com álcool e deixe secar. Não inverta o frasco de insulina NPH. Usando uma seringa de insulina, injete y unidades de ar no recipiente de insulina isofana e retire a agulha sem coletar a insulina com a seringa. Não inverta o frasco de insulina NPH antes dessa etapa.
2. Desinfete a tampa do frasco de insulina glulisina com álcool e deixe secar. Usando a mesma seringa, injete x unidades de ar no frasco de insulina glulisina e retire x unidades de glulisina insulina.
3. Misture a insulina NPH ao girar devagar o frasco entre as palmas das mãos para dispersar as partículas, então limpe a tampa do frasco e deixe secar. Insira a agulha no frasco de insulina NPH, retire y unidades de insulina NPH (o total de unidades de insulina na seringa agora é $x + y$) e retire a agulha.

A insulina é retirada sequencialmente na mesma seringa. Devido aos pequenos volumes envolvidos e do espaço morto na agulha e no canhão da seringa, é importante coletar a insulina sempre da mesma forma e usar a mesma marca de seringa. Uma dose diferente também seria obtida se as duas insulinas fossem coletadas com diferentes seringas e administradas separadamente, ou se fossem primeiramente misturadas em uma terceira seringa ou frasco.

CÁLCULOS

Dose/concentração: a dose de insulina depende da glicose sanguínea do paciente.

Quantidade de ingredientes: as seringas de insulina são marcadas em unidades; colete 10 unidades de insulina glulisina e 55 unidades de insulina NPH, para um total de 65 unidades.

REGISTRO DA MANIPULAÇÃO

ESPECIALISTAS EM ENDOCRINOLOGIA DE TIMBUKTU
ROD. WEST BETLINE, 2999
TIMBUKTU, CEP 53710

REGISTRO DA MANIPULAÇÃO

Medicamentos	Quantidade	Fab.	Lote #	Venc.
Frasco de insulina glulisina 100 unidades/mL	10 unidades (0,1 mL)	Sanofi-Aventis	12567841	mês/ano
Frasco de insulina humana isofana 100 unidades/mL	55 unidades (0,55 mL)	Lilly	45512874	mês/ano
Materiais	# usados			
Seringa para insulina U-100	1	BD	45212z5	mês/ano

Instruções para manipulação: use técnica asséptica em todos os procedimentos para preparar essa solução estéril. Retire bijuterias e lave as mãos e os antebraços com sabão germicida. Vista propés, touca, use uma máscara e um avental limpo e impermeável. Aplique um limpador para mãos à base de álcool, deixe secar e coloque luvas de proteção estéreis, sem talco. Limpe as superfícies da capela de fluxo laminar com álcool isopropílico estéril 70% usando um tecido sem algodão. Junte os materiais necessários, uma seringa de insulina U-100, um frasco de 10 mL de insulina glulisina U-100 e um de insulina isofana U-100 humana. Limpe as tampas dos frascos das insulinas com um *swab* de álcool. Usando a seringa de 1 mL com a agulha acoplada, puxe o êmbolo para 65 unidades (0,65 mL). Insira a agulha no recipiente de insulina isofana e empurre o equivalente a 55 unidades (0,55 mL) de ar, assim o êmbolo ficará na marca de 10 unidades. Retire a agulha e insira no frasco de insulina glulisina. Empurre o volume remanescente de ar no frasco e com ele invertido, puxe o êmbolo para obter 10 unidades (0,1 mL) para coletar a quantidade de insulina glulisina do recipiente. Gire com cuidado o frasco de insulina isofana para dispensar as partículas e limpe-o novamente com álcool. Deixe secar. A seguir, usando a mesma seringa e agulha, insira novamente no frasco de insulina isofana e retire 55 unidades (0,55 mL) de insulina; agora o êmbolo deve estar na marca de 65 unidades. Remova a agulha do frasco e coloque tampa de proteção. Puxe o êmbolo para trás e gire para misturar. Com a agulha para cima, volte o êmbolo para a marcação anterior. Remova todos os materiais da capela e rotule a seringa. Coloque a seringa em um saco plástico com fecho zíper rotulado.

Nome do paciente: Sugar McGee
 Preparado por: D. Gillis, CPT
 Data: 00/00/00 1700

Médico solicitante: I. Honeydoo
 Verificado por: N. Smith, RPh
 Prazo de validade: 1700 00/00/00

RÓTULO PARA SERINGA

Sugar McGee	Log #101607-14
Insulina glulisina 10 unidades	
Insulina isofana humana 55 unidades	
Dose total 65 unidades	
Gire gentilmente antes de aplicar	
USE IMEDIATAMENTE.	

CONTROLE DE QUALIDADE: todos os volumes devem ser verificados e confirmados. A suspensão deve ser turva, mas sem apresentar cristais ou partículas maiores. Inspeção o frasco de insulina glulisina para garantir que esta seja clara e isenta de partículas. Marque o frasco com “UNICAMENTE PARA MISTURAS” e use-o para a preparação de misturas de insulina, garantindo que ele não seja empregado em doses destinadas à administração intravenosa, evitando assim, a injeção inadequada de partículas de isofana.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Boa noite, Sra. Sugar. É bom vê-la novamente. Tem tido problemas com o nível de glicose sanguínea perto das refeições? Você estava usando insulina humana regular e insulina NPH antes, certo? Já está familiarizada com os sinais de hipo e hiperglicemia? Como a insulina sintética, a glulisina tem ação mais rápida, vamos rever os sinais de queda de glicose mais uma vez. A Sra. pode sentir ansiedade, tremores e agitação, assim como taquicardia, vermelhidão ou frio. Você também pode ter dificuldade para pensar claramente ou ter alterações na sua visão ou dificuldade para falar. Isso lhe é familiar? Vou lhe dar instruções passo a passo de como retirar as doses de insulina, mas você ainda seguirá as mesmas etapas como fazia com a associação de insulina regular humana e NPH. Sim, está correto, lembre-se: “Claro para parcialmente nublado”. Não se esqueça de marcar os frascos de glulisina com “unicamente para misturas”, como a Sra. fazia com os frascos de insulina regular que usava. Note que as orientações para administração dizem para injetar essa mistura de insulina 15 minutos antes do café da manhã e do jantar. É importante que você prepare a mistura justo antes de injetá-la. Quer fazer alguma pergunta? Como é a primeira vez que usará esse medicamento, estou feliz de ver que Sr. McGee está junto com você para levá-la para casa, caso a Sra. tenha alguma reação inesperada no caminho de casa. Administre agora sua dose antes do jantar e lembre de registrar seu nível de glicose sanguínea na planilha; dessa forma, poderá relatar a eficácia dessa associação para Dr. Honeydoo, quando encontrá-lo na próxima semana. Tenha uma boa noite, Sra. McGee.

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 34.6

CASO: R.J. Reynolds retorna à clínica de oncologia para seu próximo ciclo de quimioterapia. Seu peso atual é 57,6 kg e seus parâmetros laboratoriais estão estáveis, com uma hemoglobina de 12,2 g/dL, contagem de leucócitos de $6,8 \times 10^9$ por litro e de plaquetas de 368×10^9 por litro. É o primeiro dia do terceiro ciclo de cisplatina e etoposídeo, cuja prescrição é mostrada abaixo:

CLÍNICA ONCOLÓGICA MELHOR ATENÇÃO À SAÚDE AVENIDA EAST HEALTHCARE, 1100, SALA 200 POTOSI, CEP 53820		
Nome do paciente: <u>Richard Reynolds</u>	Número do paciente: <u>1020162</u>	
Data de nascimento: dia/mês/ano	Ciclo 3	Dia 1
Altura em cm: 165,1 cm	Peso: 58,2 kg	ASC: 1,63 m ²
Prescrição:		
<i>Pré-medicação com ondansetrona 10 mg e dexametasona 10 mg por via IV. Hidratação: 1.000 mL de Cloreto de Sódio 0,9% com Cloreto de Potássio 20 mEq IV durante uma hora, antes de iniciar cisplatina.</i>		
122 mg/BB		
<i>Cisplatina 75 mg/m² ou 135 mg em 1.000 mL de Cloreto de Sódio 0,9% com Manitol 25 g IV por duas horas.</i>		
<i>Etoposídeo 100 mg/m² ou 163 mg em 500 mL de Sódio 0,9% IV por duas horas.</i>		
Assinatura: <u>Dr. J. Doctor</u>	Data: <u>00/00/0000</u>	

REVISÃO DA PRESCRIÇÃO E CÁLCULOS DA DOSE

A farmacêutica Betty Bright revisa a prescrição quanto à totalidade e à exatidão, antes de iniciar a manipulação asséptica na sala de com pressão negativa da farmácia da clínica de oncologia, que possui uma cabine de segurança biológica, usada na preparação de quimioterápicos. Ela observa que a área da superfície corporal (ASC) descrita na prescrição está correta, usando a fórmula de Mosteller:

$$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{Ht(cm) \times Wt(kg)}{3.600}}$$

$$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{165,1 \times 58,2}{3.600}} = 1,63 m^2$$

Entretanto, a dose para cisplatina que Betty vai manipular é 75 mg/m^2 , que, para Sr. Reynolds é

$$\left(\frac{75 \text{ mg}}{m^2}\right)\left(\frac{1,63 m^2}{m^2}\right) = 122 \text{ mg},$$

e **não** os 135 mg escritos na prescrição. A farmacêutica informa ao Dr. Doctor, que concorda com a correção da dose, conforme observado na prescrição.

Quantidade de ingredientes

Volume da injeção de cisplatina: a concentração do produto é 1 mg/mL ; para 122 mg, são necessários 122 mL.

Volume da injeção de manitol: o produto apresenta concentração de 25% m/v, 25 g/100 mL; para 25 g, são necessários 100 mL. A farmácia verificou que as bolsas de Solução Salina Normal de 1.000 mL existentes no estoque têm um volume excedente de 50 mL. Para obter um volume final de 1.000 mL, a farmácia deve remover um determinado volume da bolsa antes de adicionar a cisplatina e o manitol.

Volume a ser removido = volume total da bolsa + volume dos medicamentos a serem adicionados = volume final desejado da bolsa.

Volume a ser removido = $1.050 \text{ mL} + 122 \text{ mL} + 100 \text{ mL} - 1.000 \text{ mL} = 272 \text{ mL}$

CLÍNICA ONCOLÓGICA MELHOR ATENÇÃO À SAÚDE AVENIDA EAST HEALTHCARE, 1100, SALA 240 POTOSI, CEP 53820

REGISTRO DE MANIPULAÇÃO 102607-24

Medicamentos	Quantidade	Fab.	Lote #	Venc.
Cisplatina 1 mg/mL, frasco de 100 mL	100 mL	BMS	12567841	mês/ano
Cisplatina 1 mg/mL, frasco de 50 mL	22 mL	BMS	24551155	mês/ano
Manitol 25%, frascos de 50 mL	100 mL	Hospira	45512874	mês/ano
Bolsa de Cloreto de Sódio 0,9%	1000 mL	Baxter	AB25415	mês/ano
Materiais				
Seringa, 60 mL	3	BD	45212z5	mês/ano
Agulha 20 ga \times 1"	3	BD	45552z4	mês/ano

Instruções para manipulação: use técnica asséptica em todos os procedimentos para preparar essa solução estéril. Retire bijuterias e lave as mãos e os antebraços com sabão germicida. Vista propés, touca, use uma máscara e um avental limpo e impermeável. Aplique um limpador para mãos à base de álcool, deixe secar e coloque luvas de proteção estéreis, sem talco. Limpe as superfícies da capela de fluxo laminar com álcool isopropílico estéril 70% usando um tecido sem algodão. Junte os materiais necessários para a preparação. Utilizando um *swab* de álcool estéril para cada superfície, desinfete todos os septos dos frascos e a conexão da bolsa de Solução Salina Normal. Conecte um adaptador de injeção à bolsa. Retire 272 mL da bolsa de solução salina e descarte. Colete um total de 122 mg/122 mL dos frascos de cisplatina com um dispositivo para transferência em sistema fechado e adicione à bolsa. Colete um total de 25 g/100 mL dos frascos de manitol e acrescente à bolsa. Remova o adaptador, inverta a bolsa e misture bem os medicamentos com a solução salina. Descarte todos os materiais de preparação no recipiente de lixo de quimioterapia.

Nome do paciente: Reynolds, Richard
Preparado por: D. Gillis, CPT
Data: 00/00/00 1300

Médico solicitante: Dr. J. Doctor
Verificado por: B. Bright, RPh
Prazo de validade: 1300 00/01/00

COMPATIBILIDADE/ESTABILIDADE/PRAZO DE VALIDADE: a injeção de cisplatina apresenta pH 4,0 e a de manitol 25%, pH 5,9, conforme o rótulo dos fabricantes. Foi relatado que a associação dos dois medicamentos na solução salina é estável entre 24 a 72 horas, em várias concentrações (4). A farmácia indicará um prazo de validade de 24 horas à temperatura ambiente e aplicará rótulos adequados de descarte de material quimioterápico.

VERIFICAÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: o farmacêutico verifica se os volumes corretos de todos os medicamentos são adicionados à bolsa e se a preparação é uma solução clara, incolor, livre de qualquer material particulado.

RÓTULO

CLÍNICA ONCOLÓGICA MELHOR ATENÇÃO À SAÚDE AVENIDA EAST HEALTHCARE, 1100, SUÍTE 240 POTOSI, CEP 53820	
Nome: Richard J. Reynolds	Número do pac.: 1020162
Médico: Dr. JM Doctor	Data: 00/00/00
Rx #: 10260724	
Cisplatina	122 mg
Manitol	25 g
Em Solução de Cloreto de Sódio 0,9%	1.000 mL volume total
Infundir a 500 mL/h durante duas horas.	
Preparado em : 1300 00/00/00	
Preparado por: D. Gillis, CPT	Verificado por: B. Bright, RPh
Não usar após: 1300 00/01/00	

RÓTULOS AUXILIARES: armazenar à temperatura ambiente. Quimioterápico – observe as precauções sobre manuseio e descarte.

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 34.7

CASO: Maura Hertz é uma mulher de 58 anos, com 62 kg e 1,58 m de altura. Ela tem artrite psoriática e tem ido à Clínica reumatológica melhores cuidados à saúde para uma infusão de infliximabe a cada oito semanas. As prescrições foram enviadas por fax para a farmácia da clínica de oncologia para preparação.

CLÍNICA REUMATOLÓGICA MELHORES CUIDADOS À SAÚDE AVENIDA EAST HEALTHCARE 1100, SALA 246 POTOSI, CEP 53820	
Nome do paciente: <u>Maura Hertz</u>	Número do paciente: <u>02041981</u>
Data de nascimento: dia/mês/ano	Dose #7
<p>Prescrição</p> <p>Pré-medicação com difenidramina 50 mg via oral e paracetamol 650 mg via oral, 30 minutos antes de iniciar a infusão.</p> <p><i>Infundir 300 mg de infliximabe IV por duas horas. Monitore a temperatura, pressão sanguínea, respirações e pulso antes de iniciar a infusão e a cada 30 minutos, até uma hora após a infusão. Ajuste a taxa de infusão para controlar os sintomas se for necessário. Em caso de reações severas à infusão, interrompa a administração e siga protocolo de anafilaxia.</i></p>	
Assinatura: <u>Dr. M. Fezziwig</u>	Data: <u>00/00/0000</u>

REVISÃO DA PRESCRIÇÃO E CÁLCULOS DA DOSE

A farmacêutica Betty Bright revisa a prescrição quanto à totalidade e à exatidão antes de iniciar a manipulação asséptica na capela de fluxo laminar da farmácia oncológica. Ela verifica que a dose está correta a 5 mg/kg quando arredondada próximo de 50 mg, conforme o protocolo da clínica.

$$\text{Peso do paciente (em kg): } \frac{138 \text{ lb}}{2,2 \text{ lb/kg}} = 62,7 \text{ kg}$$

Dose = 5 mg/kg \times 62,7 kg = 313,6 mg, arredondado para 300 mg por protocolo clínico.

Quantidade de ingredientes

O infliximabe está disponível em um frasco de 100 mg para reconstituição com 10 mL de Água Estéril para Injeção para dar uma concentração de 10 mg/mL.

Volume necessário da solução de infliximabe 10 mg/mL obtida após reconstituição:

$$\frac{10 \text{ mg}}{1 \text{ mL}} = \frac{300 \text{ mg}}{x \text{ mL}}; x = 30 \text{ mL}$$

Volume da solução IV: Retire 30 mL da bolsa de solução salina de 250 mL para compensar a adição de 30 mL da solução injetável de infliximabe.

Concentração da solução IV de infliximabe: 300 mg/250 mL = 1,2 mg/mL

CLÍNICA REUMATOLÓGICA MELHORES CUIDADOS À SAÚDE AVENIDA EAST HEALTHCARE 1100, SALA 246 POTOSI, CEP 53820

REGISTRO DA MANIPULAÇÃO 102607-24

Medicamentos	Quantidade	Fab.	Lote #	Venc.
Frascos de infliximabe 100 mg	300 mg	Centocor	215456	mês/ano
Água Estéril para Injeção USP	30 mg	Hospira	24551335	mês/ano
Bolsa de Cloreto de Sódio 0,9%	250 mL	Baxter	AB25415	mês/ano
Materiais				
Seringa, 30 mL	2	BD	45212z5	mês/ano
Agulha, 22 ga \times 1"	3	BD	45552z4	mês/ano

Instruções para manipulação: use técnica asséptica em todos os procedimentos para preparar essa solução estéril. Retire bijuterias e lave as mãos e os antebraços com sabão germicida. Vista propés, touca, use uma máscara e um avental limpo e impermeável. Aplique um limpador para mãos à base de álcool, deixe secar e coloque luvas de proteção estéreis, sem talco. Limpe as superfícies da capela de fluxo laminar com álcool isopropílico estéril 70% usando um tecido sem algodão. Junte os materiais necessários. Com um *swab* de álcool estéril para cada superfície, desinfete todos os septos dos frascos e da conexão da bolsa de solução de cloreto de sódio 0,9%. Retire 30 mL dessa bolsa e descarte. Adicione 10 mL de Água Estéril para Injeção em cada um dos três frascos de 100 mg de infliximabe, direcionando o jato para a parede de vidro do frasco. Não utilize o frasco se o vácuo não estiver presente. Gire lentamente os frascos para dissolver o pó. NÃO AGITE. Deixe a solução em repouso por cinco minutos. A solução é clara e amarela, podendo apresentar partículas de proteína. Retire um total de 300 mg/30 mL dos três frascos de infliximabe e adicione lentamente à bolsa de solução salina. Gentilmente misture a medicação em toda a solução.

Nome do paciente: Hertz, Maura
Preparado por: D. Gillis, CPT
Data: 00/00/00 1000

Médico solicitante: Dr. M. Fezziwig
Verificado por: B. Bright, RPh
Prazo de validade: 1300 00/00/00

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: anticorpo monoclonal para fator de necrose antitumoral.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: intravenosa

COMPATIBILIDADE/ESTABILIDADE/PRAZO DE VALIDADE: o infliximabe é um anticorpo monoclonal preparado sem conservantes. Ele deve ser administrado em concentrações entre 0,4 mg/mL e 4 mg/mL e misturado em uma solução de cloreto de sódio 0,9% para injeção. A infusão deve ser iniciada dentro de três horas após o preparo e é infundida durante duas horas, no mínimo.

VERIFICAÇÃO DA PREPARAÇÃO ACABADA: o farmacêutico verifica se os volumes corretos de todos os medicamentos são adicionados à bolsa e se a preparação é uma solução clara, amarela, opalescente, podendo ter partículas de proteínas translúcidas visíveis, mas não partículas opacas.

RÓTULO

CLÍNICA ONCOLÓGICA MELHOR ATENÇÃO À SAÚDE	
AVENIDA EAST HEALTHCARE, 1100, SALA 240	
POTOSI, CEP 53820	
Nome: Hertz, Maura	Número do paciente: 02041981
Médico: Dr. JM Doctor	Data: 00/00/00
Infliximabe	300 mg
Em Cloreto de Sódio a 0,9%	250 mL volume total
Infundir a 125 mL/h durante 2 horas	
Preparado em: 1000 00/00/00	
Preparado por: D. Gillis, CPT	Verificado por: B. Bright, RPh
Não usar após: 1300 00/00/00	

RÓTULOS AUXILIARES: infundir com um filtro de linha de 1,2 µm. NÃO AGITAR.

Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. MMWR 2002; 51(No.RR-16). <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5116a1.htm>. Accessed February 2008.
- Yarbo CH, Goodman M, Frogge MH. Cancer nursing: principles and practice, 6th ed. Boston, MA: Jones and Bartlett, 2005; 684.
- Howry LB, Bindler RM, Tso Y. Pediatric medications. Philadelphia: JB Lippincott, 1981; 62.
- Trissel LA. Handbook on injectable drugs, 14th ed. Drug monographs. Washington, DC: American Journal of Health-System Pharmacy, 2006.
- Horn TD, Johnson SM, Helm RM, Roberson PK. Intralesional immunotherapy of warts with mumps, candida and trichophyton skin test antigens. Arch Dermatol 2005; 141: 589-594.

Nutrição Parenteral Total

Gordon S. Sacks, PharmD, BCNSP

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Requisitos básicos e considerações para a terapia de nutrição parenteral total (NPT)

Exigências de nutrientes e fluidos

Tópicos especiais

Exemplos de prescrição de nutrição parenteral total (NPT)

I. DEFINIÇÕES

- A.** Conforme o nome indica, a **nutrição parenteral total (NPT)**, ou **mistura de nutrição total (MNT)**, é uma terapia intravenosa que fornece nutrientes a pacientes que não podem se alimentar pela boca.
- 1.** O objetivo da NPT é repor e manter, por meio de infusão IV, nutrientes essenciais quando (e apenas quando) a alimentação oral ou por tubo é contraindicada ou inadequada. É usada apenas quando é necessário por causa dos riscos associados a essa terapia e ao alto custo desse tratamento.
- 2.** Situações típicas em que a NPT é empregada incluem:
- a.** Pacientes gravemente desnutridos, sem ingestão oral por mais de uma semana.
 - b.** Pancreatite severa, com intolerância à nutrição enteral.
 - c.** Doença inflamatória intestinal grave (doença de Crohn e colite ulcerativa) exacerbada por nutrientes administrados via trato gastrointestinal (TGI).
 - d.** Cirurgia do intestino de grande porte (i.e., síndrome do intestino curto).
 - e.** Obstrução dos intestinos delgado e grosso.
 - f.** Gravidez (em casos graves de náusea e vômito).
 - g.** Pacientes com dano cerebral, sem acesso enteral, ou com disfunção do TGI.
- B.** “Tudo em um” e “três em um” são formulações de NPT que contêm emulsões lipídicas injetáveis no mesmo recipiente, contendo aminoácidos, dextrose e eletrólitos.
- C.** *Hiperalimentação (HA)* é um termo antigo para NPT.
- D.** A nutrição parenteral periférica (NPP) é descrita nos Tópicos Especiais (Seção IV) neste capítulo.

II. REQUISITOS BÁSICOS E CONSIDERAÇÕES PARA A TERAPIA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL (NPT)

A. O que administrar

- 1.** Nutrientes e fluidos básicos
- a.** Dextrose – a principal fonte de calorias. Cada grama sua fornece 3,4 kcal.

- b. Aminoácidos – para a síntese de proteínas necessárias para o crescimento e reparo tecidual. Cada grama de proteína fornece 4 kcal.
 - c. Lipídeos – para os ácidos graxos essenciais necessários e como fonte de calorias. Cada grama de emulsão lipídica fornece 9 kcal, e o componente glicerol contribui com 1 kcal, assim, a contribuição calórica total é de 10 kcal por grama de lipídeo IV.
 - d. Eletrólitos básicos – Na, K, Mg, Ca e fosfato.
 - e. Vitaminas.
 - f. Elementos traço – Cu, Cr, Zn, Mn e Se.
2. Antagonistas do receptor H_2 da histamina – para prevenir e tratar ulcerações relacionadas ao estresse do TGI superior. Esses medicamentos são frequentemente incluídos nas formulações NPT.
- B.** Para não exceder os limites normais de fluidos por dia, os nutrientes são administrados em soluções muito concentradas e hipertônicas. Para fins de comparação, as osmolaridades aproximadas (em mOsm/L) do plasma de duas soluções parenterais de grande volume e de uma formulação típica de NPT são mostradas a seguir:
- | | |
|---------------------|-------|
| Plasma | 300 |
| 0,9% NaCl | 300 |
| Dextrose 5% em água | 250 |
| NPT (central) | 1.800 |
- C.** O dano à veia, que seria causado por essas soluções de NPT muito hipertônicas, é reduzido ao administrar a solução de NPT por uma veia central de grande diâmetro, na qual o fluxo sanguíneo é rápido. Isso permite que a solução de NPT seja diluída rapidamente à medida que flui pelo organismo.
- 1. A posição usual do cateter central é na veia cava superior. Como ela está próxima de órgãos vitais e do suprimento de sangue, sua colocação é verificada por meio de radiografias.
 - 2. Se uma veia periférica for usada para a administração de nutrição parenteral, a solução usada deve ser menos hipertônica. As formulações de nutrição parenteral periférica (NPPs) possuem osmolaridades de aproximadamente 700 a 900 mOsmol/L.
 - 3. Heparina (3.000 unidades/dia) e hidrocortisona (5 mg/L) são frequentemente adicionadas às formulações de NPP para reduzir o risco de tromboflebite.

III.

EXIGÊNCIAS DE NUTRIENTES E FLUIDOS

Os valores fornecidos nesta seção são as quantidades médias requeridas para um adulto em 24 horas. Ver também o exemplo de NPT e a Tabela 35.2, Planilha de exigências de NPT, no final deste capítulo. McMahon e colaboradores fornecem uma excelente revisão sobre as exigências de NPT (1). Outras boas fontes de informação incluem os *sites* da American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), em www.nutritioncare.org e da Baxter Healthcare Corporation, em www.nutriforum.com.

A. Peso corporal

1. O peso corporal real (PR) é o parâmetro mais usado para cálculo das exigências de fluidos e nutrientes. Quando o peso corporal real de um paciente excede o peso corporal ideal (PI) em 30% (i.e., $PR > 130\% PI$), um peso corporal ajustado pode ser determinado para o cálculo das exigências nutricionais. A equação a seguir pode ser usada para calcular o peso corporal ajustado:

$$\text{Peso corporal ajustado} = (PR - PI) 0,25 + PI$$

2. Para as equações utilizadas para calcular o PI, consulte o Capítulo 9, Avaliando regimes de dose.

Nota: nos exemplos de cálculos para exigências de fluidos e nutrientes apresentados posteriormente, será usado um adulto “típico” com peso corporal real de 70 kg.

B. Exigências de fluidos

1. Geral
 - a. Para um adulto médio: 2.500 a 3.500 mL
 - b. Para um adulto com insuficiência renal (dependendo da gravidade da doença): 500 a 2.000 mL
2. Com base no peso corporal (dois métodos diferentes apresentados):
 - a. **De 30 a 35 mL/kg de Peso Corporal Real (PR)**
Exemplo: para um adulto de 70 kg = $30\text{--}35 \text{ mL/kg} \times 70 \text{ kg} = 2.100\text{--}2.450 \text{ mL}$
 - b. 1.500 mL para os primeiros 20 kg e então 20 mL/kg do PR, acima dos primeiros 20 kg.
Exemplo: para um adulto de 70 kg = $1.500 + (20 \text{ mL/kg} \times 50 \text{ kg}) = 2.500 \text{ mL}$

C. Exigências proteicas (aminoácido)

1. Geral: de **0,8 a 2,0 g de proteínas (aminoácidos)/kg de peso corporal real**

Exemplo: para um adulto de 70 kg: $0,8-2,0 \text{ g/kg} \times 70 \text{ kg} = 56-140 \text{ g}$ de aminoácidos

2. A quantidade de aminoácidos empregada depende do nível de estresse e/ou da extensão e do nível de dano ao organismo, com 1 g de proteína/kg administrado para estresse leve e até 2 g/kg para estresse grave.

D. Dextrose

1. Dextrose é a principal fonte de quilocalorias não proteicas, sendo usado também lipídeo IV.

2. Exigências gerais: **3 a 5 mg/kg/min**

Exemplo: exigência de dextrose durante 24 horas para um adulto de 70 kg:

$$\left(\frac{3-5 \text{ mg de Dextrose}}{\text{kg/min}} \right) \left(\frac{70 \text{ kg}}{1} \right) \left(\frac{1 \text{ g}}{1.000 \text{ mg}} \right) \left(\frac{1.440 \text{ min}}{\text{dia}} \right) = 302-504 \text{ g dextrose/dia}$$

Note que para fornecer essa quantidade de dextrose usando uma solução de dextrose 10%, seriam necessários 3.020 a 5.040 mL por 24 horas, excedendo em muito as exigências normais de fluidos por dia. Por essa razão, soluções mais concentradas de dextrose (20 a 30%) são necessárias para a terapia de NPT, o que explica por que as soluções de NPT são tão hipertônicas.

E. Emulsões lipídicas injetáveis

1. Disponíveis em emulsões a 10, 20 ou 30%

a. O produto a 10% fornece 1,1 kcal/mL, a 20%, 2 kcal/mL e a 30%, 3 kcal/mL.

b. A osmolaridade varia de 200 a 300 mOsmol/L, com a glicerina sendo adicionada para tornar as emulsões lipídicas isotônicas.

c. O produto a 30% é indicado **apenas** para a administração como parte de uma formulação de nutrição total “3 em 1”.

2. Usos

a. Originalmente, as emulsões lipídicas injetáveis eram dadas em uma das duas seguintes formas:

(1) Administrada duas a três vezes por semana como um produto IV separado, não sendo a principal fonte de calorias, mas para prevenir a depleção de ácidos graxos essenciais (DAGE).

(2) Administrada diariamente

(a) Em pacientes como os diabéticos, que têm dificuldade em tolerar altas doses de dextrose, a emulsão lipídica IV era administrada por meio de infusão constante como fonte de calorias. Era administrada em uma linha intravenosa separada, usando um conjunto de administração IV em “Y”.

(b) Em pacientes que recebiam NPP, a emulsão lipídica IV era misturada diretamente com uma solução NPT concentrada, ou dois produtos IV eram corridos juntos, usando tubulação em “Y”. Nesse caso, a emulsão lipídica servia como fonte de calorias, enquanto reduzia a osmolaridade total da solução.

b. Atualmente, sabe-se que a maioria dos pacientes necessita de lipídeos diariamente, assim, a emulsão lipídica IV é administrada todos os dias a quase todos os pacientes.

(1) **Lipídeo IV deve corresponder de 1 a 4% das calorias totais liberadas para evitar a depleção de ácidos graxos essenciais.**

(2) Dextrose, aminoácidos, eletrólitos e emulsão lipídica são frequentemente incorporados em um recipiente. Essas formulações são chamadas de “tudo em um”, “soluções 3 em 1” ou “nutrição total” e são infundidas por uma veia central.

ATENÇÃO: na primavera de 1994, foram relatadas várias mortes de pacientes que usavam essas soluções. As autópsias demonstraram a presença de fosfato de cálcio precipitado nos pulmões; aparentemente, a precipitação ocorreu nas soluções 3 em 1, e sua presença foi mascarada pela emulsão lipídica. Como resultado, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) emitiu orientações para a manipulação dessas preparações (ver o *FDA Safe Alert*, na Figura 35.1). Uma análise dos fatores que afetam essa precipitação é fornecida na Seção IV.C.

(3) Quando fornecida diariamente, **é recomendado administrar uma quantidade menor ou igual a 30% do total diário de calorias como lipídeo IV**, por um período de 12 a 24 horas, para evitar disfunção do sistema imunológico.

3. Desvantagens, cuidados e precauções com emulsões lipídicas IV

- a. Uma complicação similar a uma reação alérgica (calafrios, dor no peito, sensação de calor) ocorre raramente (menos que 1%). Como precaução, os pacientes podem inicialmente receber um fluxo lento (1 mL/min por 30 minutos), e o produto pode ser descontinuado se alguma reação ocorrer. Entretanto, essa dose-teste é muito pouco aplicada na prática clínica.
 - b. As emulsões lipídicas são contraindicadas para pacientes com alergia a ovos, pois a emulsão é estabilizada com fosfolípidos do ovo.
 - c. Preparações IV contendo emulsão lipídica não podem ser filtradas com filtros de 0,22 μm em linha, porque eles filtrariam os glóbulos lipídicos; portanto, o emprego de um filtro de 1,2 μm é recomendado.
 - d. Existe um limite para a quantidade de calorias que pode ser fornecida pelo lipídeo; de acordo com a bula da emulsão lipídica IV, o máximo absoluto é 60%. Todos os pacientes necessitam de uma certa quantidade de dextrose por dia.
 - e. A emulsão lipídica deve ser usada com cuidado em pacientes que têm restrições ao fosfato (como aqueles com insuficiência renal), uma vez que ela contém cerca de 7,5 mM de P por 500 mL.
 - f. Ela deve ser usada com cuidado em pacientes com histórico de hiperlipidemia.
 - g. Essa emulsão deve ser administrada com cautela em crianças prematuras, já que a função hepática delas é imatura e, portanto, possuem uma depuração de lipídeos ruim, podendo se acumular nos pulmões. Isso poderia ser fatal.
 - h. Existem questões sobre a atividade imunossupressora da emulsão lipídica quando é administrada por meio da infusão em *bolus* (i.e., menos de seis horas). Isso não parece ser um problema quando lipídeo intravenoso é administrado lentamente por infusão IV contínua, durante um período de 12 a 24 horas. Contudo, quando uma emulsão lipídica IV é fornecida como infusão separada em adição à dextrose e aos aminoácidos, ela deve ser administrada por um período máximo de 12 horas; esse limite de tempo é recomendado para evitar o crescimento de microrganismos, que podem ser introduzidos por descuido no recipiente original do fabricante durante a administração IV.
4. Em 2004, a USP anunciou o desenvolvimento do Capítulo <729>, Distribuição do tamanho dos glóbulos em emulsões lipídicas injetáveis, uma proposta para definir limites específicos de tamanho para promover a padronização na qualidade das emulsões lipídicas produzidas por fabricantes (2).
- a. Dois métodos são identificados para a análise do tamanho e da dispersão dos glóbulos lipídicos, fatores críticos que determinam a segurança dessas emulsões.
 - b. Um dos métodos emprega técnicas de espalhamento de luz para calcular o tamanho médio da gotícula; essa técnica é tida como parâmetro de qualidade na fabricação (3).
 - c. O limite superior para o tamanho médio da gotícula é 500 nm ou 0,5 μm .
 - d. O segundo método emprega a extinção ou o obscurecimento da luz para identificar a quantidade de glóbulos de lipídeo de maiores tamanhos, na curva de distribuição granulométrica; essa técnica é usada como um parâmetro de estabilidade (3).
 - e. O limite superior para essa população de glóbulos de lipídeo é dado como um percentual peso/volume de lipídeo $> 5 \mu\text{m}$ ou expresso como $\text{PFAT}_5 < 0,05\%$.
 - f. A determinação do PFAT_5 tem como objetivo identificar a presença de dispersões grosseiras de emulsões lipídicas injetáveis que podem alterar a depuração de lipídeos da circulação sanguínea, assim como identificar emulsões lipídicas instáveis que podem se depositar nos pulmões e provocar insuficiência respiratória.
 - g. Estudos com formulações de nutrição total manipuladas demonstraram a clara separação de fases ou “quebra” das emulsões com $\text{PFAT}_5 > 0,4\%$ (i.e., cerca de 10 vezes acima do limite superior) (4).
 - h. Em geral, as concentrações finais de aminoácidos devem exceder 4%, as concentrações de dextrose devem ser $> 10\%$ e as de emulsões lipídicas $> 2\%$, para manter a estabilidade da formulação de nutrição parenteral total(3).

F. Exigência de quilocalorias totais por dia

1. A exigência nutricional geral em quilocalorias por dia é de 25 a 35 kcal/kg em relação ao peso corporal real (PR).
2. Da mesma forma que a exigência de aminoácidos, a quantidade de quilocalorias por quilograma de PR depende do grau do estresse do paciente, do estado da doença e do nível de dano ao organismo. Isso é baseado na teoria de que, em certas enfermidades, mais calorias são consumidas.
3. Existe alguma controvérsia sobre o aumento do nível de quilocalorias por quilograma de PR baseado no grau de estresse – por exemplo, 25 kcal/kg para o nível leve, 30 kcal/kg para o nível moderado e 35 kcal/kg para o nível severo de estresse. Como a dextrose é a principal fonte

ALERTA DE SEGURANÇA DA FDA:

Riscos de precipitação associados à nutrição parenteral

18 de abril de 1994

Para: Farmacêuticos hospitalares
Gerentes de riscos hospitalares
Equipes de apoio de nutrição no hospital
Serviços de apoio de nutrição em cuidados domiciliares
Diretores de enfermagem
Farmacêuticos de cuidados domiciliares
Enfermeiros de cuidados domiciliares
Médicos

Esta carta deve alertá-los sobre a preocupação com a formação de precipitados em misturas de nutrição parenteral total (NPT), que podem apresentar risco de vida para seus pacientes.

A FDA recebeu um relatório de uma instituição sobre duas mortes e pelo menos dois casos de dificuldade respiratória que surgiram durante a infusão periférica de uma mistura de NPT do tipo "três em um" (aminoácidos, carboidratos e lipídeos). O produto continha 10% de FreAmine III, dextrose, gliconato de cálcio, fosfato de potássio, outros minerais e uma emulsão lipídica, todos combinados usando um misturador automático. A solução poderia ter um precipitado de fosfato de cálcio. As autópsias revelaram embolia pulmonar microvascular difusa, contendo fosfato de cálcio. Um relato da literatura cita um caso de um adulto com pneumonite intersticial subaguda associada com precipitados de fosfato de cálcio.

As soluções de NPT são preparadas de acordo com uma variedade de formulações e de protocolos de manipulação. Assim, existe a possibilidade de ocorrer a precipitação de fosfato de cálcio e muitas outras incompatibilidades químicas. Os precipitados podem surgir por causa de vários fatores como: concentração, pH, teor de fosfato das soluções de aminoácidos, adjuvantes contendo cálcio e fósforo; ordem e processo de mistura ou o manipulador. A presença de uma emulsão lipídica na mistura de NPT esconderia qualquer precipitado.

Por causa do potencial para casos com risco de vida, cuidados devem ser tomados para garantir que os precipitados não sejam formados em nenhuma mistura de nutrição parenteral.

Existe uma necessidade médica para o uso de nutrição parenteral em alguns pacientes. Até que mais dados possam ser obtidos e validados para suportar as recomendações específicas para o preparo de NPT, a FDA sugere as seguintes etapas para reduzir o risco de danos adicionais:

1. A quantidade de fósforo e de cálcio adicionada à mistura é crítica. A solubilidade do cálcio adicionado deve ser calculada com relação ao volume no momento em que o cálcio é adicionado. Ela não deve ser baseada no volume final.
 Algumas injeções de aminoácidos para misturas de NPT contêm íons fosfato (como tampão de ácido fosfórico). Esses íons fosfato e o volume no momento da adição do fosfato devem ser considerados no cálculo da concentração dos adjuvantes contendo fosfato. Igualmente, quando adicionar cálcio e fosfato a uma mistura, o fosfato deve ser adicionado primeiro.
 A linha deve ser lavada entre a adição de qualquer componente potencialmente incompatível.
2. Uma emulsão lipídica em uma preparação do tipo "três em um" esconde a presença de um precipitado. Portanto, se for realmente preciso uma emulsão desse tipo (1), use uma mistura "dois em um", com o lipídeo sendo infundido separadamente, ou (2) se uma mistura três em um for terapeuticamente necessária, adicione o cálcio antes da emulsão lipídica, de acordo com as recomendações dadas no item 1.
 Caso seja provável que a quantidade de cálcio ou fosfato que deve ser adicionada provoque um precipitado, parte ou todo o cálcio deve ser administrado separadamente. Essas infusões à parte devem ser diluídas de forma adequada e infundidas lentamente, para evitar reações adversas graves relacionadas ao cálcio.
3. Quando um equipamento automatizado para manipulação for usado, as etapas citadas devem ser consideradas no momento em que o equipamento for programado. Além disso, manipuladores automáticos devem ser mantidos e operados de acordo com as recomendações do fabricante. Todas as informações impressas devem ser contrastadas com a mistura programada e o peso dos componentes.
4. Durante o processo de mistura, os farmacêuticos responsáveis pelo preparo das misturas de nutrição parenteral devem agitá-las periodicamente e verificar se apresentam precipitados. O pessoal médico ou de cuidados domiciliares que iniciam e monitoram essas infusões devem inspecionar quanto à presença de precipitados, antes e durante o procedimento. Pacientes e profissionais de cuidados domiciliares devem ser treinados para verificar visualmente os sinais de precipitação. Eles também devem ser orientados para interromper a infusão e procurar assistência médica se a presença de precipitados for notada.
5. Um filtro deve ser usado quando infundir as misturas de nutrição central ou periférica. Até o momento, não foram submetidos dados para documentar qual tamanho de filtro é mais eficiente para reter os precipitados.
 Os padrões da prática variam, mas sugere-se o emprego de filtros de ar antibacterianos de 1,2 µm, para misturas contendo lipídeos, e de filtros de ar antibacterianos de 0,22 µm, para aquelas que não contêm lipídeos.

Figura 35.1 Alerta de segurança do Departamento de Saúde e Recursos Humanos da FDA. (*Continua*)

6. As misturas de nutrição parenteral devem ser administradas dentro dos seguintes esquemas de horário: se armazenadas à temperatura ambiente, a infusão deve ser iniciada dentro de 24 horas após a mistura; se armazenadas sob refrigeração, a infusão deve ser administrada em 24 horas após reaquecimento. Visto que o aquecimento das misturas de nutrição parenteral pode contribuir para a formação de precipitados, assim que a administração iniciar, cuidados devem ser tomados para evitar o aquecimento excessivo da mistura.

As pessoas que administram misturas de nutrição parenteral em casa podem precisar alterar esses períodos de tempo. Os farmacêuticos que inicialmente prepararam essas misturas devem manter uma amostra reserva e verificar a presença de precipitados durante o tempo requerido, sob as condições de armazenamento.

7. Se sintomas de angústia respiratória aguda, embolia pulmonar ou pneumonite intersticial surgirem, a infusão deve ser interrompida imediatamente e verificada quanto à presença de precipitados. Intervenção médica adequada deve ser instituída. Profissionais de cuidados domiciliares e pacientes devem procurar assistência médica.

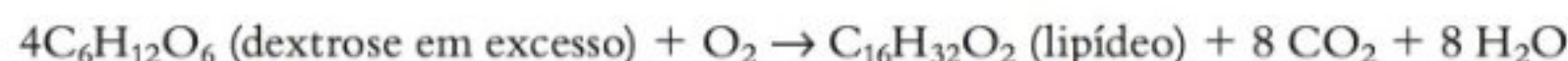
Essas recomendações representam a melhor orientação que a FDA pode fornecer no momento. A FDA reconhece que podem existir medidas de segurança alternativas que podem ser tomadas para prevenir a infusão de precipitados nas misturas de NPT. A FDA solicitou que a indústria desenvolva e submeta dados que serão usados para revisar a rotulagem (instruções de uso) e esclarecer essas questões.

Profissionais que têm conhecimento de mortes similares ou de doenças graves e/ou danos consideráveis relacionados ao uso de outros medicamentos ou dispositivos devem notificar a FDA. Por favor, envie seus relatos a MedWatch, Medical Product Reporting Program, pelo telefone 1-800-FDA-1088 (também chamado de informações da MedWatch); por fax 1-800-FDA-0178; por modem 1-800-FDA-7737; ou por correio para MedWatch HF-2. Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857.

O *Safe Medical Devices Act* (SMDA) de 1990 exige que hospitais e outras instalações relatem casos de morte, doença grave e dano associado ao uso de dispositivos médicos. Você deve seguir os procedimentos estabelecidos pela sua instituição para fazer esses relatos. Profissionais que tiverem conhecimento de qualquer evento adverso ou problema/mau funcionamento relacionado a dispositivos médicos devem fazer seus relatos ao *Medical Device User Facility Reporting*. Caso não seja possível relatar conforme o SMDA, este pode ser feito diretamente ao MedWatch.

Figura 35.1 Alerta de segurança do Departamento de Saúde e Recursos Humanos da FDA. (Continuação)

de calorias, você pode se perguntar “Teria algum problema em administrar muita dextrose?”. Lembre-se da bioquímica:



O seu excesso pode resultar em:

- Depósito de lipídeo no fígado, provocando disfunção hepática.
- Produção de dióxido de carbono em demasia, resultando em estresse respiratório, um problema especialmente preocupante para pacientes que usam ventilação mecânica ou com doença pulmonar obstrutiva crônica (CPOC). Se calorias adicionais forem necessárias para um paciente com problemas respiratórios, o lipídeo IV deve ser administrado na forma direta, para evitar a produção excessiva de dióxido de carbono.
- Geralmente, tais problemas surgem quando a administração de dextrose excede 7 mg/kg/min.

G. Eletrólitos, vitaminas e elementos traço

- Sódio:** a ingestão parenteral diária recomendada é determinada pela necessidade clínica; a faixa aproximada usual é de 1 a 2 mEq/kg de peso corporal real.
 - O **sódio** é essencialmente um cátion extracelular cujos valores de ingestão diária não são estabelecidos. Sua inclusão na NPT é baseada na necessidade clínica.
 - Por exemplo, pacientes com doença hepática em estágio terminal ou insuficiência cardíaca congestiva ou com sobrecarga de fluido iatrogênico requerem restrição de sódio rígida.
 - No entanto, pacientes com grandes perdas de fluido nasogástrico, ileostomia ou fístula pancreática ou significativas perdas de fluidos pelo intestino delgado, frequentemente requerem quantidades substanciais de sódio por dia.
- Potássio:** a ingestão diária é determinada pela necessidade clínica; a faixa aproximada usual é de 1 a 2 mEq/kg de peso corporal real.
 - Potássio é principalmente um cátion intracelular que não tem valores de ingestão diária recomendada estabelecidos; assim, sua inclusão na NPT é determinada pela necessidade clínica.
 - As exigências de potássio podem ser muito influenciadas pelo *status* ácido-base.
 - Durante a acidose metabólica, um excesso de íons de hidrogênio está presente na circulação, e o potássio troca sua posição intracelular por íons de hidrogênio em uma tentativa de reduzir a acidemia, causando, assim, hipercalemia.
 - Entretanto, a hipocalemia aparece durante a alcalose metabólica.

3. **Cálcio:** a ingestão parenteral diária recomendada é de aproximadamente 10 mEq ou 200 mg de íons Ca por dia.
 - a. Até 98% do cálcio corporal total está nos ossos, podendo ser prontamente mobilizado, se for necessário, sob influência do hormônio da paratireoide.
 - b. Certos pacientes, como aqueles com síndrome do intestino curto e os que precisam de grandes transfusões de sangue, podem exigir quantidades substancialmente maiores de cálcio. Tais aumentos fornecidos na mistura de NPT devem ser realizados de modo gradual.
 - c. Aumentos de dose de 5 mEq/dia até um total máximo de 20 mEq/dia para tratamento agudo são razoáveis, e o monitoramento simultâneo de fósforo sérico é recomendado.
4. **Magnésio:** a ingestão diária recomendada por via parenteral é de cerca de 10 mEq ou 120 mg de íon Mg por dia.
 - a. A concentração plasmática de magnésio afeta a secreção do hormônio paratireoideiano; dessa forma, esse íon está intimamente relacionado ao metabolismo do cálcio.
 - b. Pacientes com síndrome do intestino curto, alcoólatras e com distúrbios semelhantes frequentemente exigem doses maiores para alcançar a homeostase do magnésio. Da mesma forma que o cálcio, o aumento da dose pode ser realizado gradualmente de 5 mEq/dia até um total máximo de 40 mEq/dia.
5. **Fósforo:** ingestão recomendada pela via parenteral é de aproximadamente 30 mmol ou 1.000 mg de íons P por dia.
 - a. O papel do fósforo nos processos fisiológicos é diverso; ele influencia a respiração, a função do miocárdio e as funções das plaquetas, eritrócitos e leucócitos.
 - b. Na presença de função renal normal, se o fosfato for omitido das formulações de NPT, uma hipofosfatemia potencialmente perigosa pode ser induzida dentro de uma semana do início da terapia de NPT.
6. **Elementos traço**
 - a. As exigências diárias normais para certos elementos estão contidas em cada 3 mL de MTE-5, que fornece 12 µg de cromo, 1,2 mg de cobre, 0,3 mg de manganês, 60 µg de selênio e 3 mg de zinco.
 - b. Em certas condições, selênio (NPT de longo prazo) e zinco (para pacientes com ileostomia severa ou diarreia) adicionais podem ser necessários.

IV. TÓPICOS ESPECIAIS

A. Nutrição parenteral periférica (NPP)

1. A NPP é administrada através de uma veia periférica, geralmente no braço.
2. Por causa do risco de flebite, essas soluções devem apresentar uma osmolaridade de aproximadamente a metade em relação às soluções de NPT centrais.
Osmolaridades aproximadas (em mOsmol/L):

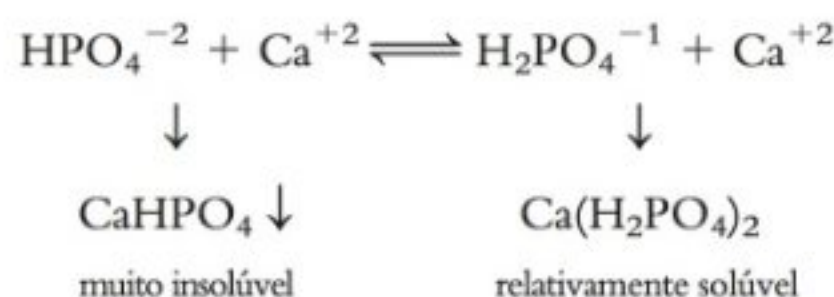
Plasma	300
NaCl 0,9%	300
Dextrose 5% em água	250
Dextrose 10 % em água	500
Emulsão lipídica IV	300
NPT	1.800
NPP	900
3. Basicamente, o teor de eletrólitos e de emulsão lipídica IV, em uma solução NPP, é similar ao da NPT central, mas o nível de aminoácido é diminuído em cerca da metade, e a concentração de dextrose é bastante reduzida.
4. Usos de NPP
 - a. A NPP pode ser usada para dar suporte a pacientes que são capazes de ingerir apenas uma porção de suas exigências calóricas e proteicas pela via oral ou enteral e quando a NPT pela veia central não é viável.
 - b. A NPP é tradicionalmente uma terapia de curto prazo (menos de 10 dias), pois não fornece as exigências calóricas e proteicas totais, e as soluções hipertônicas não são bem toleradas pelas veias periféricas durante longos períodos.
 - c. A NPP não é recomendada para pacientes com grave subnutrição, necessidades de eletrólitos aumentadas (em especial potássio), restrição de fluidos ou necessidade de suporte nutricional IV prolongado.

B. Soluções especiais de aminoácidos

1. As fórmulas e descrições de várias especialidades de soluções de aminoácidos podem ser encontradas no *Drug Facts and Comparisons*. Existem formulações específicas para pacientes sob estresse, portadores de insuficiência hepática e de doença renal.
2. O uso desses produtos é controverso. Eles geralmente são mais caros que as fórmulas-padrões, e alguns profissionais acreditam que eles oferecem pouca vantagem clínica. Informações adicionais sobre o assunto podem ser encontradas no artigo *Value of specialty intravenous amino acid solutions*, de 15 de março de 1996, edição do *American Journal of Health-System Pharmacy*.
3. Soluções de aminoácidos para pacientes com **insuficiência hepática**.
 - a. Esses produtos contêm níveis mais elevados de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs, do inglês *branched-chain amino acids*), como isoleucina, leucina e valina, e níveis mais baixos de aminoácidos aromáticos (triptofano, fenilalanina) e metionina. Um exemplo é HeptAmine.
 - b. Essa modificação na fórmula resultou de uma análise do teor plasmático de pacientes com encefalopatia, uma complicação clínica encontrada em pessoas com insuficiência hepática. Foi observado que, no plasma desses indivíduos, a proporção de aminoácidos aromáticos em relação aos de cadeia ramificada era elevada. Acreditava-se que os níveis aumentados de aminoácidos aromáticos podiam contribuir para o desenvolvimento da encefalopatia hepática.
 - c. As recomendações atuais apoiam o uso de formulações de BCAAs apenas em encefalopatia crônica não responsiva a produtos-padrões de aminoácidos e farmacoterapia.

C. Fatores que afetam a precipitação de fosfato de cálcio em soluções de NPT

Cálcio e fosfato, duas exigências nutricionais para soluções de NPT, são compatíveis sob certas condições. A precipitação depende de vários fatores conforme descrito aqui (ver também as referências 5-11). A equação química fornecida a seguir deve ajudar na compreensão destes fatores.



1. **pH da solução:** a dependência do pH sobre a precipitação de fosfato-cálcio está ilustrada na equação anterior. O fosfato de cálcio dibásico (CaHPO_4) é muito insolúvel, enquanto o fosfato de cálcio monobásico ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$) é relativamente solúvel. Em pH baixo, a forma monobásica solúvel ($\text{H}_2\text{PO}_4^{-1}$) predomina, mas, conforme o pH aumenta, mais fosfato dibásico (HPO_4^{-2}) torna-se disponível para se ligar ao cálcio e precipita. Portanto, quanto menor o pH da solução parenteral, mais cálcio e fosfato podem ser solubilizados.
2. **Concentração do cálcio:** como é o cálcio livre que pode formar precipitados insolúveis, é esperada uma maior formação de precipitado à medida que a concentração de cálcio aumenta.
3. **Forma sal de cálcio:** embora o gliconato de cálcio seja muito mais solúvel que o cloreto de cálcio, este último tem um percentual de dissociação muito mais elevado. Quanto maior a dissociação, maior é a concentração de cálcio livre. A concentração de cálcio disponível para precipitação, quando adicionado na forma de gliconato, é menor que a de cálcio disponível, quando quantidades equimolares de cálcio são adicionadas na forma de sal de cloreto. O gluceptato de cálcio não tem vantagem prática sobre a forma gliconato.
4. **Concentração de fosfato:** conforme pode ser observado nas equações anteriores, é o sal fosfato de cálcio dibásico que é insolúvel. A concentração de fosfato dibásico na solução depende da concentração de fosfato total e do pH da solução. A Injeção de Fosfato de Potássio tem pH relativamente alto (6,2-6,8), quando comparado às soluções de dextrose e aminoácidos. A adição de Injeção de Fosfato de Potássio a uma solução de NPT não aumenta apenas a concentração de fosfato, mas também pode aumentar o pH da solução, o que favorece a precipitação.
5. **Concentração de aminoácidos:** aminoácidos formam complexos solúveis com cálcio e fosfato, reduzindo as suas quantidades livres para precipitação. Parece que os aminoácidos fornecem um sistema de tamponamento intrínseco para uma solução de NPT. As formulações de aminoácidos apresentam valores de pH na faixa de 4,5-6,5. Aquelas que contêm maiores concentrações de aminoácidos apresentam menos aumento no pH, quando o fosfato é adicionado e, conseqüentemente, uma maior tolerância à adição de cálcio.
6. **Composição de soluções de aminoácidos:** as soluções de aminoácidos formuladas com eletrólitos contêm cálcio e fosfato, e isso deve ser levado em consideração em qualquer análise de compatibilidade. Alguns aminoácidos contêm cloridrato de cisteína, que pode afetar a solubilidade do cálcio e do fosfato. O cloridrato de cisteína reduz o pH da solução, permitindo que mais

fosfato monobásico solúvel esteja presente. Portanto, adicioná-lo pode aumentar a solubilidade do cálcio e do fosfato em uma solução de NPT.

7. **Concentração de dextrose na solução:** a dextrose também forma um complexo solúvel com cálcio e fosfato. Ela também pode agir como um tampão fraco. O pH de suas soluções é relativamente baixo (4–5) devido à presença de ácidos de açúcar livres (p. ex., ácido glicônico), formados a partir da oxidação do núcleo aldeído na dextrose durante a esterilização e o armazenamento de soluções de dextrose. Estudos comprovaram que concentrações maiores de dextrose reduzem o cálcio e o fosfato livres, o que pode levar à formação de precipitados insolúveis.
8. **Temperatura da solução:** a temperatura também tem um papel importante. Conforme ela aumenta, os sais de cálcio (cloreto ou gliconato) são dissociados em maior proporção, e mais íons de cálcio se tornam disponíveis para precipitação. Portanto, uma elevação na temperatura aumenta a quantidade ou a possibilidade de ocorrer essa reação química. Cuidados devem ser tomados na transferência desses produtos para ambientes de maior temperatura, como enfermaria neonatal e berçários.
9. **Presença de outros aditivos:** o acréscimo de outros fármacos a uma solução de NPT pode alterar o seu pH. Aditivos também podem induzir a precipitação de outros produtos ou de incompatibilidades com os demais íons.
10. **Ordem da mistura:** a FDA recomenda que o fosfato seja o primeiro eletrólito adicionado à mistura de nutrição total e que o cálcio seja o último.

D. Vitaminas

1. Em abril de 2001, a FDA alterou as exigências para comercialização de uma formulação multivitamínica parenteral adulta “efetiva” e recomendou mudanças nas formulações contendo 12 vitaminas que estavam sendo disponibilizadas por mais de 20 anos.
2. As novas exigências para doses maiores das vitaminas B₁, B₆, C e ácido fólico, assim como a adição de vitamina K (criando uma formulação de 13 vitaminas), são baseadas nas recomendações a partir de um seminário de 1985 patrocinado pela American Medical Association’s (AMA) Division of Personal and Public Health Policy e pela FDA’s Division of Metabolic and Endocrine Drug Products.
3. Alterações específicas na formulação anterior incluem aumento do fornecimento de ácido ascórbico (vitamina C) de 100 mg/dia para 200 mg/dia, piridoxina (vitamina B₆) de 4 mg/dia a 6 mg/dia, tiamina (vitamina B₁) de 3 mg/dia a 6 mg/dia e ácido fólico de 400 µg/dia a 600 µg/dia, além da adição de filoquinona (vitamina K) 150 µg/dia.
4. Quando a formulação com 12 vitaminas for usada, a vitamina K pode ser fornecida individualmente como uma dose diária (0,5 a 1 mg/dia) ou semanal (5 a 10 mg uma vez por semana). Pacientes que recebem varfarina como anticoagulante devem ser monitorados com mais atenção quando receberem vitamina K, para garantir que o nível adequado de anticoagulação seja mantido.
5. Os complexos multivitamínicos podem ser apresentados em diferentes formas. Eles podem ser acondicionados como pó liofilizado destinado à reconstituição e à diluição em uma solução de NPT. Eles também podem ser produzidos em dois frascos separados ou em unidades especiais “mix-o-vial”, que possuem dois compartimentos separados por uma tampa de borracha, que pode ser retirada quando for necessário misturar as soluções.
 - a. Essas formulações especiais são necessárias devido às limitadas compatibilidade e estabilidade de várias vitaminas quando combinadas.
 - b. As soluções multivitamínicas são misturadas e adicionadas à NPT pouco antes do uso. Se ela for preparada em um local que seja distante do local de aplicação (p. ex., casa de repouso), o frasco com as vitaminas é enviado junto com a solução de NPT, e o complexo vitamínico é adicionado à bolsa pouco antes de a solução de NPT ser administrada.
 - c. A estabilidade limitada de complexos multivitamínicos deve ser considerada na indicação do prazo de validade da solução de NPT que contém vitaminas.

E. Elementos traço

1. Elementos traço são adicionados à solução de NPT uma vez por dia. Eles estão comercialmente disponíveis como produtos de um ou mais componentes e em formulações pediátricas e adultas.
2. As soluções padrões desses elementos contêm Se, Cr, Cu, Mn e Zn. Existem várias soluções que contêm iodo ou molibdênio, sozinhos ou em associação, adicionados aos elementos padrão.
3. Pacientes que apresentam perdas de fluido dos intestinos delgado ou grosso por um longo período devem receber suplemento de zinco (5 a 10 mg/dia) adicionado separadamente, além do coquetel de elementos traço (3 a 5 mg/dia).
4. Pacientes com colestase hepática devem evitar cobre e magnésio na solução de NPT, pois esses elementos-traço são excretados na bile. Foi relatado dano neurológico pela deposição de man-ganês no glânglio basal em pacientes com doença hepática crônica ou colestase que receberam nutrição parenteral.

F. Outros aditivos: outros componentes comumente adicionados a soluções de NPT incluem insulina, heparina, hidrocortisona e antagonistas do receptor H_2 da histamina.

G. Contaminação por alumínio

1. Em 1990, a FDA publicou uma proposta para regulamentar o teor de alumínio nas soluções parenterais.
2. Somente 10 anos após a versão final das normas, foi publicada, com uma data efetiva, proposta em 2001.
3. Por causa das dificuldades dos fabricantes de se adequar à regulamentação, a data final proposta para a implementação foi julho de 2004.
4. A FDA obriga que a exposição de alumínio pela via parenteral seja limitada a menos de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$.
5. Soluções parenterais de grande volume devem ter menos que 25 $\mu\text{g}/\text{L}$ de alumínio.
6. As soluções parenterais de pequeno volume devem ser rotuladas com o teor máximo de alumínio até o vencimento.
7. Com relação à nutrição parenteral, os produtos conhecidos por terem menos alumínio devem ser utilizados, incluindo a substituição do fosfato de sódio pelo de fosfato de potássio.
8. A segurança do paciente deve ser a primeira e mais importante preocupação ao propor a substituição por produtos com concentrações de alumínio mais elevadas. Assim, devido ao risco de precipitação entre cálcio e fósforo, o gluconato de cálcio deve ser usado preferencialmente sobre o cloreto de cálcio, apesar do seu teor mais elevado de alumínio.

H. Equipamentos para manipulação automatizados

1. Por causa da natureza complexa das formulações de nutrição parenteral, a maioria das farmácias de manipulação nos Estados Unidos usa equipamentos automatizados para a manipulação desse tipo de preparação.
2. Cada equipamento tem seus próprios padrões internos para garantir a exatidão e a precisão do processo de manipulação.
3. Consulte a Seção IX, no Capítulo 32, para uma discussão mais profunda dos métodos de controle de qualidade usados para esses equipamentos.

I. Monitoramento

1. Para ler um excelente artigo de revisão sobre monitoramento da nutrição parenteral, veja “*Parenteral nutrition monitoring in hospitalized patients*” (12).
2. Parâmetros de monitoramento (Ver Tabela 35.1, para um exemplo de planilha de monitoramento de NPT).
 - a. **Temperatura:** diariamente para detectar infecção ou sepse.
 - b. **Peso:** diariamente para monitorar o desequilíbrio e a manutenção de fluidos e a melhora da condição clínica. Geralmente, os pacientes devem ganhar apenas 0,5 a 1 kg por semana. Ganhos de peso maiores são quase sempre causados por retenção de líquido ou pelo excesso de calorias do lipídeo.
 - c. **Balanço de nitrogênio (BN):** esse parâmetro monitora o uso de nitrogênio para determinar se o *status* metabólico do paciente é anabólico (crescimento) ou catabólico (destruição). Ele é definido como a diferença entre a ingestão e excreção de nitrogênio.

$$\text{BN} = \text{NI} - \text{NE}$$

NI é o nitrogênio ingerido pela NPT e por outras fontes nutricionais. NE é o nitrogênio excretado por todas as vias. Você pode ver duas formas diferentes, mas equivalentes, da seguinte equação básica na literatura:

$$\text{BN} = \text{NI}_{(\text{g}/24 \text{ h})} - (\text{NUU}_{(\text{g}/24 \text{ h})} + 4 \text{ g})$$

ou

$$\text{BN} = \text{proteína}_{(\text{g}/24 \text{ h})}/6,25 - (\text{NUU}_{(\text{g}/24 \text{ h})} + 4 \text{ g})$$

NI é obtido ao calcular a quantidade em gramas de proteína infundida na forma de aminoácidos, multiplicada por 16% (a quantidade aproximada de nitrogênio em aminoácidos). Note que você obtém o mesmo resultado ao dividir por 6,25. A quantidade de nitrogênio em gramas também pode ser determinada a partir das especificações das soluções de aminoácidos a serem usadas. Tais informações podem ser encontradas na bula do produto ou na descrição do produto em *Drug Facts and Comparisons*.

O nitrogênio urinário uréico (NUU) é um teste laboratorial padrão. A ureia é o produto da degradação da proteína. Quatro gramas de nitrogênio é a perda média estimada por outras vias, como pele ou fezes.

Tabela 35.1 Planilha de monitoramento de NPT

Nome do paciente: _____		Local: _____		Registros médicos #: _____						
PR: _____		PI: _____		Altura: _____		Idade: _____				
Est. kcal exig/dia: _____										
Problemas e comentários: _____										
Frequência		Data	Data	Data	Data	Data	Data	Data	Data	Data
D	PESO (kg)									
D	ENTRADA (mL/dia)									
D	SAÍDA (mL /dia)									
D	INF NPT (mL /dia)									
D	INF LIPÍDEO (mL/dia)									
D	kcal (ENTERAL)									
D	kcal TOTAL									
D	PROTEÍNA TOTAL (G)									
Q	LEUCÓCITOS (3,5-10,0)									
S	HEMATÓCRITO (40-50)									
	% SEGMENTADOS									
	% BASTONETES									
S	PLAQUETAS (140-380)									
Q	TO/TPP (10-13/23-36)									
S	SÓDIO (135-144)									
S	POTÁSSIO (3,6-4,8)									
S	CLORETO (99-108)									
S	TEOR DE CO ₂ (24-33)									
S	GLICOSE (70-110)									
Q	NITROGÊNIO UREICO (7-20)									
Q	CREATININA (0,6-1,3)									
Q	CÁLCIO (8,8-10,4)									
Q	FÓSFORO (2,6-4,4)									
Q	ÁCIDO ÚRICO (4,0-8,0)									
S	COLESTEROL (160-310)									
S	PROTEÍNA TOTAL (6,3-8,0)									
S	ALBUMINA (3,9-5,1)									
S	BILIRRUBINA TOTAL (0-1,4)									
S	GAMA GLURAMIL-TRANSPEPTIDASE (0-65)									
S	FOSFATASE ALCALINA (35-130)									
S	TRANSAMINASE GLUTÂMICA OXALACÉTICA (0-50)									
S	HDL (90-200)									
S	TRIGLICERÍDEOS (< 200)									
Q	MAGNÉSIO (1,7-2,3)									
	Mistura									
Código de frequência:		S = semanal		ϕ = sem coleta laboratorial		Os parâmetros são o mínimo exigido – Valores (taxa atual) podem ser obtidos com maior frequência				
		D = diária								
		Q = quinzenal								

Exemplo 35.1

1. JS é um paciente que está recebendo uma solução de NPT que fornece 102 g de proteína em 24 horas. Qual é seu NI(g/24 h)?

$$16\% \times 102 \text{ g de proteína} = 16,3 \text{ g N}$$

ou

$$102 \text{ g de proteína} / 6,25 = 16,3 \text{ g N}$$

2. O NUU de 24 horas relatado pelo laboratório foi 9,5 g/24 h.
3. Calcular o BN para o paciente:

$$\text{BN} = 16,3 - (9,5 + 4) = 2,8 \text{ g}$$

Qual é o valor aceitável para BN? Embora isso dependa da situação clínica, um balanço positivo de 4 a 6 g/dia em pacientes não estressados é considerado aceitável (13). Se o BN estiver baixo demais ou for negativo, a fórmula de NPT pode ser alterada para aumentar o teor de aminoácidos.

- d. **Proteínas plasmáticas:** as concentrações de proteínas plasmáticas podem ser usadas como uma medida do estado nutricional, pois um aumento nessas concentrações reflete anabolismo proteico.
 - (1) A albumina sérica é a proteína plasmática mais comumente determinada, mas sua utilidade no monitoramento do estado nutricional é limitada, visto que sua meia-vida é longa, seu *pool* corporal é grande e seu nível sérico é afetado por muitos outros fatores (12).
 - (2) Duas outras proteínas plasmáticas, transferrina e pré-albumina, têm sido consideradas indicadores úteis (12).
- e. Exames laboratoriais
 - (1) A Tabela 35.1 mostra um exemplo de planilha de monitoramento de NPT, incluindo exames laboratoriais com a frequência típica para determinação. Nos exames laboratoriais que são realizados, sua frequência e os valores normais variam conforme o hospital e a condição clínica do paciente. Note que existem exames hematológicos, para avaliação dos níveis de eletrólitos e glicose, para o monitoramento de lipídeos/colesterol e para avaliação da função hepática e renal. Para informações mais detalhadas, ver o artigo sobre monitoramento da terapia NPT (12).
 - (2) É importante perceber que os valores aceitáveis para alguns exames laboratoriais podem ser diferentes para pacientes recebendo NPT em relação a pessoas saudáveis normais. Por exemplo, as concentrações aceitáveis de glicose no sangue são muito maiores para pacientes que recebem nutrição parenteral total.
 - (3) O monitoramento de valores laboratoriais para ajustes de fórmulas e da terapia de NPT está se tornando um ponto central da entrada e da participação do farmacêutico na equipe de saúde.
- f. Estado clínico: como está o paciente? Este é um parâmetro de monitoramento é muito importante. Um resultado clínico desejado de terapia deve ser determinado, e todos os esforços na terapia NPT devem ser adequados para tal fim.

EXEMPLOS DE PRESCRIÇÃO DE NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL (NPT)

GD (Registro médico nº 200440, Quarto TLC-480) é um homem de 52 anos, 79 kg e 1,90 m de altura. Ele foi internado na unidade de trauma após um acidente de automóvel. Não é esperado que ele receba alimentação por tubo por mais de sete dias, devido às várias lesões no seu intestino delgado. Seu médico, Dr. Solier, prescreveu a seguinte preparação de NPT:

A NPT de 24 horas prescrita deve conter:

Aminoácidos	120 g
Dextrose	346 g
Lipídeo	55 g
Cloreto de Sódio	110 mEq
Acetato de Potássio	80 mEq
Fosfato de Sódio	30 mmol
Sulfato de Magnésio	24 mEq
Gliconato de Cálcio	10 mEq
Ranitidina	150 mg
Multivitaminas	10 mL
Elementos-traço	3 mL

A taxa do fluxo para esta NPT é de 100 mL/h.

1. Calcule o peso corporal ideal (PI) do paciente e determine se as exigências de NPT devem ser baseadas no seu peso corporal real (PR) ou no peso corporal ajustado.
2. Determine se nutrientes, eletrólitos e volume de fluido estão dentro da faixa normal. Você pode ignorar as contribuições de eletrólitos da solução de aminoácido e da emulsão lipídica IV. Ver as informações neste capítulo e na Tabela 35.2, Planilha de exigências de NPT, para as exigências de eletrólitos, elementos-traço e vitaminas durante as 24 horas. Os exemplos de cálculos são fornecidos a seguir, e os resultados são mostrados na Tabela 35.2.
3. A farmácia dispensará uma solução de NPT de 24 horas em uma bolsa IV. Calcule o volume em mililitros de cada componente por cada bolsa de 24 horas dessa solução de NPT. Você tem os seguintes materiais:
 - Solução de aminoácido cristalino como Travasol 10%
 - Solução de dextrose como Dextrose 70% em água
 - Lipídeo IV como Emulsão Lipídica IV a 20%
 - Água estéril para Injeção
 - Vários eletrólitos e outros aditivos, para os quais suas concentrações são fornecidas na Figura 35.2, Registro da fórmula da nutrição parenteral total.

Os exemplos de cálculos são fornecidos aqui, e os resultados são mostrados na Tabela 35.2, Planilha de exigências de NPT.

Tabela 35.2 Planilha de exigências de NPT

Nome do paciente: GD Idade: 52

Altura: 6'1" (1,80 m) PR: 176 lb, 80 kg PI: 80 kg

EXIGÊNCIAS DE NUTRIENTES DE NPT PARA ADULTOS DURANTE 24 HORAS

Componente	Exigência	Quantidade prescrita	Avaliação
Fluido	30-35 mL/kg	30 mL /kg	Ok
Proteína (AA)	0,8-2,0 g de AA/kg de PR	1,5 g de AA/kg de PR	Ok
Dextrose	3-5 mg/kg/min	3 mg/kg/min	Ok
Lipídeo IV	≤ 30% de kcal total	23%	Ok
kcal/kg de PR	25-35 kcal/kg de PR	26,9 kcal/kg de PR	Ok
Sódio	1-2 mEq/kg de PR	1,9 mEq/kg	Ok
Potássio	1-2 mEq/kg de PR	1 mEq/kg	Ok
Fosfato	20-40 mmol	30 mmol	Ok
Magnésio	8-20 mEq	24 mEq	Ok
Cálcio	10-15 mEq	10 mEq	Ok
Elementos-traço	3 mL	3 mL	Ok
Vitaminas	Unidade de 10 mL	10 mL de unidades	Ok

AA, aminoácidos; PR, peso corporal real.

Nome do paciente: <u>GD</u>		Local: TLC-480 Registro médico #200440	
Peso medido: 80 kg		Data e hora da administração: <u>00/01/00 @ 1.600</u>	
Data e hora de validade: <u>00/02/00 @ 1.600</u>		ID# da bolsa: <u>001</u>	
Volume de infusão solicitado: <u>2.400 mL</u>		Fluxo da infusão: <u>100 mL/h</u>	
<i>Componentes de base</i>	<i>Concentração</i>	<i>Dose solicitada</i>	<i>Volume (mL)</i>
Proteína	Travasol 10%	120 g	1.200
Dextrose	Dextrose 70% em água	346	494
Emulsão Lipídica	20%	55	275
<i>Aditivos</i>	<i>Concentração</i>	<i>Dose solicitada</i>	<i>Volume (mL)</i>
Fosfato de Sódio	3 mmol de P/mL	30 mEq	10
	4 mEq de Na/mL		
Cloreto de Sódio	4 mEq/mL de Na/mL	110 mEq	27,5
Acetato de Potássio	2 mEq/mL	80 mEq	40
Sulfato de Magnésio	4 mEq/mL	24 mEq	6
Gliconato de Cálcio	0,45 mEq/mL	10 mEq	22,2
Multivitaminas para Adulto	—	10 mL	10
Elementos-traço	—	3 mL	3
Ranitidina	25 mg/mL	150 mg	6
<i>Aditivos por íon:</i>			
Na	150 mEq		
K	80 mEq		
Mg	24 mEq		
Ca	10 mEq		
Ac	80 mEq		
Cl	110 mEq		
P	30 mmol		

Figura 35.2 Registro da formulação de nutrição parenteral total.

EXEMPLO DE CÁLCULOS PARA EXIGÊNCIAS DE GD PARA 24 HORAS

1. Peso corporal

- Peso em libras (fornecido): 176 lb
- Peso real (PR) em quilogramas

$$\frac{176 \text{ lb}}{2,2 \text{ lb/kg}} = 80 \text{ kg}$$

- PI em quilogramas: $PI = 50 \text{ kg} + 2,3 (13") = 79,9 \text{ kg}$
PR atual de GD é adequado para sua altura, não é necessário ajuste.

2. Fluido

- Volume solicitado por dia:

$$100 \text{ mL/h} \times 24 \text{ h/dia} = 2.400 \text{ mL}$$

- Exigências de fluidos: 30 a 35 mL/kg/dia

$$2.400 \text{ mL}/80 \text{ kg} = 30 \text{ mL/kg} - \text{Ok}$$

3. Proteína (aminoácidos)

- Gramas de proteína solicitadas por dia: 120 g de aminoácidos (AA)
- Exigências de proteína (AA): 0,8 a 2,0 g/kg de PR

$$120 \text{ g AA}/80 \text{ kg de PR} = 1,5 \text{ g AA/kg de PR} - \text{Ok}$$

- Quilocalorias por dia de proteína conforme solicitado:

$$120 \text{ g AA/dia} \times 4 \text{ kcal/g de AA} = 480 \text{ kcal/dia}$$

4. Dextrose

- a. Gramas de dextrose solicitadas por dia: 346 g
- b. Exigências gerais de dextrose: 3 a 5 mg/kg/min

$$\left(\frac{1.000 \text{ mg}}{\text{g}}\right)\left(\frac{346 \text{ g de Dextrose}}{\text{dia}}\right)\left(\frac{\text{dia}}{1.440 \text{ min}}\right)\left(\frac{1}{80 \text{ kg}}\right)$$

$$= 3 \text{ mg/kg/min} \text{ — OK}$$

- c. Quilocalorias por dia a partir da dextrose solicitada:

$$346 \text{ g dextrose/dia} \times 3,4 \text{ kcal/g de dextrose} = 1.176 \text{ kcal/dia}$$

5. Emulsão lipídica IV

- a. Gramas de lipídeo solicitados por dia: 55 g
- b. Exigências gerais para lipídeo IV: não mais que 30% de quilocalorias totais por dia
- c. Quilocalorias por dia a partir do lipídeo solicitado:

$$55 \text{ g lipídeo/dia} \times 9 \text{ kcal/g de lipídeo} = 495 \text{ kcal/dia}$$

- d. Total de quilocalorias solicitada por dia:

$$480 \text{ (AA)} + 1.176 \text{ (dextrose)} + 495 \text{ (lipídeo)} = 2.151 \text{ kcal/dia}$$

- e. Porcentagem de quilocalorias totais como lipídeo IV:

$$495 \text{ kcal} / 2.151 \text{ kcal} = 23\% \text{ de kcal totais como lipídeo IV — OK}$$

6. Quilocalorias totais por quilograma de PR por dia

- a. Exigências gerais para quilocalorias totais por dia: 25 a 35 kcal/kg de PR
- b. Quilocalorias totais solicitadas por quilograma PR por dia:

$$2.151 \text{ kcal} / 80 \text{ kg de ABW} = 26,9 \text{ kcal/kg/dia — OK}$$

7. Eletrólitos

- a. Fósforo: a ingestão diária parenteral de ~30 mmol é suficiente para a maioria dos pacientes que recebem NPT.

$$30 \text{ mmol é solicitado — OK}$$

- b. Sódio: a maioria dos pacientes geralmente necessita de 1 a 2 mEq/kg/dia na NPT. O Na provém de duas fontes: do cloreto de sódio (110 mEq) e do fosfato de sódio (NaP). A concentração de Na da solução de NaP é 4 mEq/mL. O volume de NaP a ser adicionado à NPT é baseado na quantidade desejada de fosfato, 30 mmol, o que requer um volume de 10 mL. Portanto, o teor de Na a partir do NaP é calculado como:

$$4 \text{ mEq/mL} \times 10 \text{ mL} = 40 \text{ mEq de Na}$$

O Na total na NPT de 24 horas é calculado como sendo:

$$110 \text{ mEq (do NaCl)} + 40 \text{ mEq (do NaP)} = 150 \text{ mEq de Na}$$

A quantidade de Na baseada em miliequivalentes por quilograma por dia é calculada como sendo:

$$150 \text{ mEq} / 80 \text{ kg de PR} = 1,88 \text{ mEq/kg — OK}$$

- c. Potássio: a maioria dos pacientes requer 1 a 2 mEq/kg/dia na NPT.

$$80 \text{ mEq é solicitado}$$

$$80 \text{ mEq} / 80 \text{ kg de PR} = 1 \text{ mEq/kg — OK}$$

- d. Cálcio: a dose recomendada parenteral de ~10 mEq/dia é suficiente para a maioria dos pacientes que recebem NPT. A faixa é de 10 a 20 mEq/dia.

$$10 \text{ mEq é solicitado — OK}$$

- e. Magnésio: a dose recomendada parenteral de < 10 mEq/dia é suficiente para a maioria dos pacientes que recebem NPT. A faixa é de 8 a 40 mEq/dia.

$$24 \text{ mEq é solicitado — está dentro da faixa de concentração aceitável.}$$

EXEMPLO DE CÁLCULOS PARA ADITIVOS IV PARA CADA FORNECIMENTO DE NPT POR 24 HORAS

Ver Figura 35.2 para as concentrações de ingredientes.

1. Aminoácidos

A partir do Travasol 10%

$$\frac{10 \text{ g de AA}}{100 \text{ mL de Travasol}} = \frac{120 \text{ g de AA}}{x \text{ mL de Travasol}}; x = 1.200 \text{ mL de Travasol}$$

2. Dextrose

A partir da Solução de Dextrose 70%:

$$\frac{70 \text{ g de Dextrose}}{100 \text{ mL de D70W}} = \frac{346 \text{ g de Dextrose}}{x \text{ mL de D70W}}; x = 494 \text{ mL de D70W}$$

3. Emulsão lipídica IV

A partir da Emulsão Lipídica IV 20%

$$\begin{aligned} \frac{20 \text{ g de Gordura}}{100 \text{ mL de Emulsão Lipídica IV}} &= \frac{55 \text{ g de Gordura}}{x \text{ mL de Emulsão Lipídica IV}}; x \\ &= 275 \text{ mL de Emulsão Lipídica IV} \end{aligned}$$

4. Fosfato de sódio

A partir do Fosfato de Sódio (NaP) 3 mmol de P/mL:

$$\frac{3 \text{ de mmol P}}{\text{mL de NaP}} = \frac{30 \text{ de mmol P}}{x \text{ mL de NaP}}; x = 10 \text{ mL de NaP}$$

5. Acetato de potássio

A partir do Acetato de Potássio (KAc) 2 mEq de K/mL:

$$\frac{2 \text{ mEq de K}^+}{\text{mL de KAc}} = \frac{80 \text{ mEq de K}^+}{x \text{ mL de KAc}}; x = 40 \text{ mL de KAc}$$

6. Cloreto de sódio

A partir do Cloreto de Sódio (NaCl) 4 mEq/mL:

$$\frac{4 \text{ mEq de Na}^+}{\text{mL de NaCl}} = \frac{110 \text{ mEq de Na}^+}{\text{mL de NaCl}}; x = 27,5 \text{ mL de NaCl}$$

7. Sulfato de magnésio

A partir do Sulfato de Magnésio (MgSO₄) 4 mEq/mL:

$$\frac{4 \text{ mEq de Mg}^{+2}}{\text{mL de MgSO}_4} = \frac{24 \text{ mEq de Mg}^{+2}}{x \text{ mL de MgSO}_4}; x = 6 \text{ mL de MgSO}_4$$

8. Gluconato de cálcio

A partir do Gluconato de Cálcio (CaGluc) 0,45 mEq/mL:

$$\frac{0,45 \text{ mEq de Ca}^{+2}}{\text{mL de CaGluc}} = \frac{10 \text{ mEq de Ca}^{+2}}{x \text{ mL de CaGluc}}; x = 22,2 \text{ mL de CaGluc}$$

Nota: Ver Figura 35.1 para o alerta de segurança.

9. Elementos-traço

A partir de MTE-5: 3 mL

10. Multivitaminas

A partir de Infuvite: 10 mL

11. Ranitidina

A partir da Injeção de Ranitidina 25 mg/mL:

$$\frac{25 \text{ mg de Ranitidina}}{\text{mL}} = \frac{150 \text{ mg de Ranitidina}}{x \text{ mL}}; x = 6 \text{ mL}$$

12. Água esterilizada para injeção

Um volume total de fluido de 2.400 mL em 24 horas é necessário para obter a NPT em uma taxa de 100 mL/h. Portanto, os volumes de todos os aditivos são adicionados, e a soma é subtraída de 2.400 mL, determinando assim a quantidade de Água Estéril para Injeção que será adicionada ao volume final desejado de 2.400 mL.

Os valores de cada aditivo foram calculados (veja anteriormente) e são demonstrados na última coluna da Figura 35.2. A sua soma é 2.093,7 mL \approx 2.094 mL. Logo, o volume de Água Estéril para Injeção a ser adicionado é 306 mL:

$$2.400 \text{ mL} - 2.094 \text{ mL} = 306 \text{ mL}$$

Referências

1. McMahon MM, Farnell MB, Murray JM. Nutritional support of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 911–920.
2. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter (729). 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 285–287.
3. Driscoll DF. Lipid injectable emulsions: 2006. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 381–386.
4. Driscoll DF, Bhargava HN, Zaim RH, et al. Physicochemical stability of total nutrient admixtures. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 623–634.
5. Schuetz DH, King JC. Compatibility and stability of electrolytes, vitamins and antibiotics in combination with 8% amino acids solution. *Am J Hosp Pharm* 1978; 35: 33–44.
6. Henry RS, Jurgens RW, Sturgeon R, et al. Compatibility of calcium chloride and calcium gluconate with sodium phosphate in a mixed NPT solution. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37: 673–674.
7. Eggert LD, Rusho WJ, MacKay MW, et al. Calcium and phosphorus compatibility in parenteral nutrition solutions for neonates. *Am J Hosp Pharm* 1982; 39: 49–53.
8. Fitzgerald KA, MacKay MW. Calcium and phosphate solubility in neonatal parenteral nutrition solutions containing Aminosyn PF. *Am J Hosp Pharm* 1987; 44: 1396–1400.
9. Mikrut BA. Calcium and phosphate solubility in neonatal parenteral nutrient solutions containing Aminosyn PF or Trophamine. *Am J Hosp Pharm* 1987; 44: 2702–2704.
10. Lenz GT, Mikrut BA. Calcium and phosphate solubility in neonatal parenteral nutrient solutions containing Aminosyn PF or Trophamine. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45: 2367–2371.
11. Trissel LA, ed. Calcium and phosphate compatibility in parenteral nutrition. Houston: TriPharma Communications, 2001.
12. Manzo CB, Dickerson RN. Parenteral nutrition monitoring in hospitalized patients. *Hosp Pharm* 1993; 28: 561–568.
13. Dickerson RN. Using nitrogen balance in clinical practice. *Hosp Pharm* 2005; 40: 1081–1085.

Parte VII

Farmácia Veterinária

Prática de Farmácia Veterinária

Gigi Davidson, RPh, DICVP

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Introdução

Fontes de informações

Organizações de profissionais de farmácia veterinária

Considerações legais

Terminologia veterinária importante

Formas farmacêuticas utilizadas em pacientes animais

Considerações sobre a espécie na liberação do fármaco

Algoritmos para preparação de prescrições veterinárias

Exemplos de prescrição

I. INTRODUÇÃO

A responsabilidade do farmacêutico em fornecer atenção de alta qualidade vai além da espécie humana. Enquanto as faculdades de farmácia e os conselhos concentram-se basicamente na farmacoterapia humana, a sociedade espera uma qualidade similar de atenção farmacêutica e produtos para seus animais de estimação. É obrigação de todo profissional da área ter conhecimento sobre farmacoterapia veterinária e desenvolver algoritmos clinicamente e legalmente seguros para processar as prescrições veterinárias. O domínio real dessa prática é um processo de aprendizado ao longo da vida, porém, todos os farmacêuticos podem adquirir conhecimento sobre o seu funcionamento para fornecer medicamentos e atenção a pacientes animais ao utilizar as informações em destaque neste capítulo.

II. FONTES DE INFORMAÇÕES

Muitas das fontes de informações específicas de veterinária não são apresentadas na faculdade de farmácia. Algumas das mais úteis estão listadas a seguir.

A. Textos

1. **Monografias com informações sobre fármacos de uso veterinário:** estas monografias foram cuidadosamente preparadas e aprovadas pelos Committees of Experts for Veterinary Drugs, Veterinary Information and Pharmacy Compounding da USP. Todas as informações apresentadas são baseadas em evidências e revisadas por pares.
 - a. Monografias com informações: similar às antigas monografias USP – *Dispensing Information* para pacientes humanos –, estas incluem informações úteis como indicações, uso não recomendado, espécies e formas farmacêuticas, posologia e tempos de retirada não indicados

no rótulo e dados importantes sobre humanos. Porém, elas não estão mais incluídas nas cópias impressas da USP/NF, mas estão disponíveis gratuitamente em: <http://www.usp.org/audiences/veterinary/monographs/main.html>.

- b. Monografias de substâncias (p. ex., cisaprida, monoidrato)
- c. Monografias de formulação para manipulação (p. ex., Injeção de Brometo de Sódio)
- 2. **Farmacopeia USP para farmacêuticos**, iniciando com a 2ª edição, 2008 (1)
 - a. Monografias de fármacos de uso veterinário (informações, substância, formulação)
 - b. Artigos que incentivam a farmacopeia veterinária
 - c. Regulamentos de fármacos para uso veterinário
 - (1) The Animal Medicinal Drug Use Clarification Act
 - (2) Uso fora da indicação para fármacos em animais de produção
 - d. A FDA Form 1932A, para relatar reações adversas a fármacos, falta de eficácia ou problemas no produto, <http://www.fda.gov/opacom/morechoices/fdaforms/FDA-1932a.pdf>
 - e. Contatos importantes de veterinários
 - f. Lista de potenciais toxinas de alimento/fármaco/excipientes por espécie animal
- 3. **Plumb's Veterinary Drug Handbook**, por Donald Plumb (2): monografias abrangentes, do modelo AHFS, de fármacos relatados e importantes dados de referência veterinária, literatura resumida sobre informações para educação do paciente veterinário (*Veterinary Drug Handbook: Client Information Edition*).
- 4. **Saunders Handbook of Veterinary Drugs**, por Mark Papich (3): monografias condensadas sobre fármacos com guia fonético e informações para educação do paciente veterinário.
- 5. **Veterinary Herbal Medicine**, por Susan Wynn (4): abrangente descrição de medicamentos fitoterápicos e alternativos usados em pacientes animais.
- 6. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, por Mark Papich e Jim Riviere (5): texto abrangente sobre farmacologia veterinária para todas as espécies.
- 7. **Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics**, por Dawn Merton Boothe (6): material abrangente e ilustrado sobre farmacologia veterinária para cães e gatos.

B. Sítios eletrônicos de acesso gratuito

- 1. **Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine**, www.fda.gov/cvm
 - a. FDA *Veterinarian*, notícias e eventos na medicina veterinária: publicado a cada dois meses. Os artigos são livres de direitos autorais e podem ser reimpressos. Editor Jon F. Scheid. Comentários são bem-vindos: Telefone 240-276-9110, fax 240-276-9115 ou escreva para FDA *Veterinarian*, Center for Veterinary Medicine, Communications Staff (HFV-12), 7519 Standish Place, Rockville, MD 20855.
 - (1) Notícias do meio científico
 - (2) Novos fármacos aprovados
 - (3) Retirada de fármacos aprovados
 - b. *Compliance Policy Guides* (CPGs) para uso de fármaco em animais, http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpgvet/default.htm: os CPGs são documentos para orientação impressos em um sistema organizado para as declarações da política de conformidade da FDA, incluindo as que contêm informações sobre orientação da ação regulatória. Esses guias são documentos de orientação internos para ajudar os inspetores de campo da FDA durante as inspeções. Os CPGs não criam nem conferem nenhum direito, privilégio ou benefício sobre ou para qualquer pessoa privada; são destinados à orientação interna.
 - c. Relato de evento adverso a fármaco para animais, <http://www.fda.gov/cvm/adereporting.htm>: veterinários e proprietários de animais podem relatar experiências adversas com fármacos para uso animal, alimentos e dispositivos à FDA, ao preencher as informações listadas no link fornecido (FDA Form 1932A).
 - d. *Green Book* (fármacos de uso veterinários aprovados pela FDA), http://www.fda.gov/cvm/Green_Book/elecgbbook.html: o *Green Book* é um subproduto do Generic Animal Drug and Patent Restoration Act (GADPTRA) promulgado em 1988. Ele serve para satisfazer a exigência do GADPTRA para que uma lista de todos os medicamentos de uso animal, aprovados quanto a segurança e eficiência, deve ser disponibilizada para o público. O *Green Book* é atualizado anualmente, no mês de janeiro. Os farmacêuticos devem consultá-lo para encontrar o status de aprovação e disponibilidade dos medicamentos usados em animais.
 - e. *Freedom of Information Summaries* (FOIS) for *Veterinary Approved Drugs*, <http://www.fda.gov/cvm/FOI/foidocs.htm>: ele resume as informações sobre normas de segurança e eficácia submetidas ao fabricante do medicamento para aprovação de um novo fármaco para uso animal. O FOIS contém as indicações para uso, forma farmacêutica, via de administração

e a dose recomendada. Estudos básicos e suplementares que apoiam a segurança e eficácia do fármaco no animal-alvo, assim como a segurança do alimento para o homem, também estão presentes no FOIS.

- f. Informações para os consumidores, <http://www.fda.gov/cvm/consumer.html>: estas revistas em PDF são destinadas a responder às perguntas frequentes sobre o uso de fármacos, dispositivos e alimentos para animais. A página foi usada recentemente para responder a questionamentos de consumidores que estavam preocupados sobre os lotes de alimentos para animais contaminados com melamina.
 - g. Boas práticas de fabricação: este documento contém uma descrição abrangente das exigências federais para os fabricantes de medicamentos.
 - h. Atividade regulatória para medicina veterinária, <http://www.fda.gov/foi/warning.htm>: cartas de alerta emitidas para empresas de acordo com uma inspeção da FDA estão listadas nesse endereço eletrônico e podem ser pesquisadas por empresa, assunto, escritório da FDA, data e respostas. Os veterinários pesquisam para escolher um farmacêutico da área de manipulação.
2. **American Veterinary Medical Association**, www.avma.org
 - a. Documentos de orientação e opiniões sobre questões da área veterinária
 - b. Notícias científicas sobre veterinária
 - c. Artigos científicos de veterinária revisados por pares
 - d. Questões sobre saúde pública e animal
 3. **Veterinary Support Personnel Network**, www.vspn.org
 - a. Educação veterinária continuada
 - b. Fóruns e salas de discussão sobre veterinária
 - c. Bibliotecas

C. Serviços para assinatura

1. Jornais

- a. *The Journal of the American Veterinary Medical Association (JAVMA)*, http://www.avma.org/journals/javma/javma_about.asp
 - (1) Pesquisa científica original sobre veterinária revisada em pares
 - (2) Notícias e eventos atuais sobre veterinária
 - (3) Guias e opiniões sobre saúde e bem-estar animal
 - (a) Opinião da AVMA sobre manipulação de medicamentos para animais
 - (b) Orientações da AVMA sobre eutanásia
 - (c) Compêndio sobre prevenção e controle da raiva animal
- b. *The International Journal of Pharmaceutical Compounding (IJPC)*, <http://www.ijpc.com/>
 - (1) Pesquisa original
 - (2) Apresenta artigos sobre medicina veterinária
 - (3) Fórmulas de preparações manipuladas para uso veterinário

2. Fóruns

- a. *The Veterinary Information Network (VIN)*, www.vin.com
 - (1) Grupos de mensagens para médicos veterinários moderados por consultores especialistas em medicina veterinária
 - (2) Discussão sobre clínica com crédito para educação continuada
 - (3) Bibliotecas
 - (4) Resumos e manuscritos científicos
 - (5) Materiais educacionais para clientes
 - (6) Condutas no fórum de pesquisa científica
 - (7) Ferramenta de pesquisa de fácil uso
- b. Fórum veterinário—Professional Compounding Centers of America
 - (1) Discussão moderada sobre questões de farmácia contemporânea
 - (2) Foco no fornecimento de preparações manipuladas para pacientes animais

3. Listservs

- a. American College of Veterinary Pharmacists, members@vetemeds.org
- b. Society of Veterinary Hospital Pharmacists, svhp_l@listserv.uga.edu
- c. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, NETWORK@LISTS.IJPC.COM

- D. **Faculdades de medicina veterinária**: seção de U.S. Colleges of Veterinary Medicine, farmacêuticos acadêmicos e farmacologistas para questões sobre farmacoterapia veterinária, <http://www.veterinaryschools.com/dvm-schools-colleges-programs.html>

III.

ORGANIZAÇÕES DE PROFISSIONAIS DE FARMÁCIA VETERINÁRIA

- A. **International College of Veterinary Pharmacists (ICVP), www.svhp.org**
 - 1. Farmacêuticos hospitalares veterinários certificados pelo conselho que lecionam em universidades
 - 2. Certificação por meio de credenciamento, educação continuada e exame
- B. **American College of Veterinary Pharmacists (ACVP), www.vetmeds.org**
 - Boletins mensais para veterinários, farmacêuticos e proprietários de animais
- C. **Hotline para informações sobre fármacos de uso veterinário**
 - Consultores especialistas em farmácia veterinária certificados pelo conselho
- D. **Programas de treinamento de especialidade veterinária para obter certificação**
 - Créditos de cerca de 80 horas anuais de educação continuada aprovada pelo Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE).
 - 1. Conferência anual: crédito de ~12 horas pelo ACPE
 - 2. Conferência no meio do ano: crédito de ~12 horas pelo ACPE
 - 3. Programa de 40 horas de certificação pelo ACPE em farmacoterapia canina e felina avançada
 - 4. Programa de 20 horas de certificação pelo ACPE em farmacoterapia avançada de espécies animais exóticas
 - 5. Programa de 20 horas de certificação pelo ACPE em farmacoterapia equina avançada
 - 6. Diplomação em programa de certificação de especialidade em farmácia veterinária
- E. **Society of Veterinary Hospital Pharmacists (SVHP), www.svhp.org**
 - 1. Endereço eletrônico com notícias atuais, questões críticas e opiniões
 - 2. Boletim: seis edições por ano
 - 3. Conferência anual: crédito de ~20 horas pelo ACPE
 - 4. *Listserv*
- F. **Professional Compounding Centers of America (PCCA), www.pccarx.com**
 - 1. CE de farmacoterapia veterinária aprovado pelo ACPE: ~40 horas
 - 2. Simpósio Internacional de Veterinária: crédito de ~20 horas pelo ACPE
 - 3. Cursos *on-line* sobre farmacoterapia veterinária
 - a. Introdução à farmacoterapia veterinária: crédito de 20 horas pelo ACPE ou duas horas pela universidade
 - b. Farmacoterapia veterinária avançada: 20 horas pelo ACPE
 - 4. *Webinars* (Seminários pela internet)
 - a. Introdução à farmacoterapia veterinária:
 - b. Criadores da prática veterinária: mercado de animais de pequeno porte
 - c. Fundadores da prática veterinária: mercado equino
 - d. Oferecendo cuidado e medicamentos manipulados para pacientes felinos
 - e. Fornecendo cuidado e medicamentos manipulados para pacientes caninos

IV.

CONSIDERAÇÕES LEGAIS

- A. **Evolução da lei de medicamentos para animais.** Os homens consomem algumas espécies animais como alimento. Já que atualmente é legal nos Estados Unidos o consumo de qualquer espécie, exceto a humana, as leis de uso de fármacos para espécies animais evoluíram de forma bem diferente em relação àquelas de uso de medicamentos em humanos. A seguir é apresentado um rápido esboço da legislação para o uso de fármacos em espécies animais.
 - 1. **Food, Drug and Cosmetic Act, 1938**
 - a. Aprovação obrigatória pela FDA para todos os medicamentos nos Estados Unidos, exceto os que são qualificados como isentos da prática farmacêutica.
 - b. Não direcionada ao uso de medicamentos em pacientes animais.
 - c. Não criou uma isenção da prática veterinária.
 - 2. **Animal Drug Amendment, 1968**
 - a. De 1938 a 1968, houve um aumento de incidentes de fármacos acumulados na cadeia alimentar humana devido ao consumo de carne, leite e ovos, provocando mortes e doenças nos humanos.
 - b. A definição legal de uma espécie animal como alimento é problemática, visto que o seu uso é determinado pela preferência individual. Por exemplo, os coelhos podem ser criados como animais de estimação, para apresentação (p. ex., coelho saltador, que é um Estádio para concurso de saltos para coelhos), animais para fornecer pele, carne ou cobaias de laboratório ou para servirem de comida para outras espécies não humanas (p. ex., répteis e aves de rapina). Portanto, qualquer animal é potencialmente de produção nos Estados Unidos.

- c. Tal Ato sistematizou o uso de medicamentos em pacientes animais a apenas produtos que foram aprovados especificamente para administração nas espécies-alvo. Por exemplo, amoxicilina indicada para humanos não pode ser utilizada em cães, e fármacos anti-inflamatórios indicados para cães não podem ser usados em gado.
 - d. Como consequência dessa lei, a administração em pacientes animais de medicamentos e preparações manipuladas indicados para humanos se tornou tecnicamente ilegal.
- 3. Animal Medicinal Drug Use Clarification Act, 1996 (AMDUCA)**, <http://www.fda.gov/cvm/s340.htm>
- a. Este Ato organizou o uso fora da indicação por médicos veterinários dentro do contexto de uma relação veterinário–cliente–paciente válida (VCPR), para evitar resíduos de medicamentos na cadeia alimentar.
 - (1) A VCPR é obrigatória em todo o país e significa:
 - (a) O médico veterinário assume a responsabilidade ao fazer avaliações clínicas sobre a saúde do animal e a necessidade de tratamento médico e o cliente concorda em seguir suas instruções.
 - (b) O profissional tem conhecimento suficiente sobre o animal para iniciar pelo menos um diagnóstico geral ou preliminar da sua condição médica; isso significa que o médico observou recentemente e está familiarizado com a manutenção e o cuidado do animal por meio do exame deste ou por visitas oportunas ao local onde o animal é mantido.
 - (c) O veterinário está prontamente disponível ou se organizou para o acompanhamento no caso de reações adversas ou falha no tratamento.
 - (2) Uma VCPR válida deve ser apresentada antes que o veterinário possa prescrever:
 - (a) Medicamentos com prescrição obrigatória
 - (b) Fármacos isentos de prescrição com uso fora da indicação
 - (c) Preparações manipuladas
 - b. O AMDUCA proibiu o uso de medicamentos fora da indicação, que resultaria em resíduos na cadeia alimentar humana. Também banuiu a utilização dos seguintes fármacos ou produtos químicos em animais para abate (http://www.fda.gov/cvm/Documents/530_41.pdf):
 - (1) Cloranfenicol
 - (2) Clenbuterol
 - (3) Dietilstilbestrol (DES)
 - (4) Dimetridazol
 - (5) Furazolidona, nitrofurazona, outras nitrofuranas
 - (6) Fluoroquinolonas
 - (7) Glicopeptídeo
 - (8) Iprnidazol
 - (9) Outros nitroimidazóis
 - (10) Medicamentos de uso animal e humano contendo fenilbutazona em gado leiteiro com 20 meses de idade ou mais velho
 - (11) Fármacos à base de sulfonamida em gado leiteiro amamentando (exceto o uso aprovado de sulfadimetoxina, sulfabromometazina e sulfametoxipiridazina)
 - c. O AMDUCA sistematiza a manipulação para pacientes animais, desde que os ingredientes de partida sejam fármacos aprovados pela FDA.
 - d. *Compliance Policy Guides* são documentos internos para orientação para inspetores da FDA que permitem o entendimento regulatório em áreas que não têm uma lei específica. CPGs relacionados à veterinária são continuamente revisados e divulgados neste *link*: http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpgvet/default.htm.
- B. Animais como alimento:** definidos como qualquer paciente animal ou tecido, ou subproduto deste, que pode ser consumido por humanos.
- 1. Qualquer espécie não humana pode ser legalmente consumida por humanos* nos Estados Unidos.
 - 2. Algumas espécies típicas de animais usadas como alimento são:
 - a. Gado
 - b. Aves domésticas
 - c. Carneiro
 - d. Cabra
 - e. Porco
 - f. Peixe

* Até o momento da publicação deste livro, está em discussão no Congresso dos EUA um projeto de lei que proibiria os cavalos de serem abatidos ou vendidos para serem usados como alimento.

- g. Veado
- 3. Espécies que podem ser consumidas por humanos incluem, mas não estão limitadas a:
 - a. Coelho
 - b. Búfalo
 - c. Jacaré
 - d. Avestruz
 - e. Cascavel
- C. **Uso animal:** outra consideração legal sobre a administração de medicamento em espécies animais envolve o uso pretendido do animal.
 - 1. **Companhia:** uso de medicamentos em animais de estimação é o menos restritivo.
 - 2. **Desempenho:** o animal tem um “trabalho” em vez de ser apenas de estimação.
 - a. Animais para serviço
Animais-guia para pessoas com limitações (p. ex., limitação visual, física, comprometimento da audição, pacientes com epilepsia)
 - b. Animais para trabalho militar ou policial
 - (1) Cavalos de polícia montada
 - (2) Cães de busca e resgate
 - (3) Cães farejadores de drogas
 - (4) Cães da alfândega do Departamento de Agricultura dos EUA
 - (5) Cães farejadores de bombas
 - c. Cavalos de carroça e arado
 - d. Esportes Competitivos
 - (1) Esportes equinos (corrida, exibição, salto, conformação, etc.)
 - (a) O uso de medicamento é determinado pelas regras de cada disciplina.
 - (b) Normas para corridas da American Association of Racing Commissioners International (ARCI; www.arci.com). As cinco classes de medicamentos usados em cavalos de corrida são baseadas no seguinte:
 - (i) Eliminar o *doping* desleal desses animais.
 - (ii) Garantir a segurança dos cavalos de competição.
 - (iii) Garantir a segurança dos jockeys.
 - (2) Esportes para cães: a administração de medicamento é estipulada pelas várias disciplinas de esportes para cães (corrida, exibição, agilidade, etc.)
 - (3) Esportes para coelhos (coelho saltador): o uso de fármaco é determinado conforme a disciplina.
 - 3. **Para a produção de alimentos:** a utilização de medicamentos em animais de produção é regulada de forma rigorosa e traz graves punições no caso de violação.
 - a. Tempos de retirada do produto (*Withdrawal times* – WDTs) rotulado para os seguintes itens:
 - (1) Carne
 - (2) Leite
 - (3) Ovos
 - b. Calcular os WDTs para uso de medicamento fora da indicação em animais de produção: os fármacos podem ser administrados animais apenas se uma estimativa razoável e exata possa ser feita prevendo o tempo para que os resíduos dos medicamentos estejam abaixo do limite legalmente aceito em tecidos animais consumidos por humanos. Os WDTs estão incluídos nos rótulos de medicamentos aprovados para administração em animais de produção, mas se ocorrer fora dessa indicação, o prescritor deve fornecer o WDT. Por exemplo, se um veterinário escolher usar doxiciclina em uma cabra leiteira a ser tratada para doença transmitida por carrapato, ele deve fornecer um período exato durante o qual o proprietário do animal deve descartar todo o leite produzido por ele para evitar que os resíduos do fármaco entrem na cadeia alimentar humana. Os farmacêuticos podem ajudar na determinação do WDT, mas não devem fornecê-lo sem consultar um veterinário. Para medicamentos que o WDT não pode ser previsto com exatidão, um tempo de retirada mínimo de 180 dias deve ser indicado no rótulo.
 - (1) Considerar a “aceitação” dos Estados Unidos para resíduos de medicamentos.
 - (a) Tolerâncias baseadas na porcentagem de fármacos remanescente nos tecidos que foi determinada como sendo segura para consumo humano
 - (i) dose remanescente de 0,1% após 10 meias-vidas
 - (ii) dose remanescente de 0,01% após 13 meias-vidas
 - (iii) tolerância de 0% para medicamentos banidos pelo AMDUCA
 - (b) As tolerâncias de resíduos de medicamentos são declaradas como partes por milhão, o que é equivalente a miligramas de medicamento por quilograma de tecido.

- (2) Banco de dados de anulação de resíduo de animal para produção de alimentos (FARAD)
 - (a) Disponível para os veterinários
 - (b) Abrangente banco de dados de WDTs para diversos fármacos em várias espécies
 - (c) <http://www.farad.org/>
- c. Consentimento informado: os farmacêuticos e veterinários que não têm certeza da distribuição crítica para as espécies usadas como alimento e tratadas com medicamentos fora da indicação e devem obter a garantia por escrito do proprietário do animal de que aqueles tratados nunca entrem na cadeia alimentar. Por exemplo, se um bode de estimação precisa usar enrofloxacino para tratar uma infecção do trato urinário, o veterinário deve solicitar, antes de prescrever o fármaco, uma declaração por escrito do proprietário de que este é um animal de estimação e que seus tecidos não entrarão na cadeia alimentar humana. Os farmacêuticos que dispensam medicamentos proibidos também devem obter um consentimento informado, assim como anotar no rótulo da prescrição liberada que nenhuma parte do animal servirá como alimento humano.

V. TERMINOLOGIA VETERINÁRIA IMPORTANTE

As abreviações de prescrições veterinárias e as formas farmacêuticas evoluíram de forma diferente das usadas em humanos e podem ser bem confusas para os farmacêuticos que não estão familiarizados com elas. A Tabela 36.1 lista abreviações e terminologias importantes para a prática de manipulação veterinária; além dos termos listados, o farmacêutico deve se familiarizar com a terminologia anatômica dos animais para compreender as instruções de administração de medicamentos escritas pelo veterinário.

VI. FORMAS FARMACÊUTICAS UTILIZADAS EM PACIENTES ANIMAIS

As grandes variações entre a anatomia, a fisiologia e o comportamento das espécies animais levaram ao desenvolvimento de formas farmacêuticas significativamente diferentes das usadas em pacientes humanos. O farmacêutico veterinário deve estar familiarizado com as várias formas farmacêuticas veterinárias e preparado para auxiliar os veterinários e os proprietários de animais de estimação na seleção da forma farmacêutica mais adequada quando for necessária uma preparação manipulada para um paciente específico. A Tabela 36.2 lista e descreve brevemente as formas farmacêuticas usadas em pacientes animais.

Tabela 36.1 Abreviações importantes usadas na medicina veterinária

Abreviação	Significado
Aviário	Referente a aves
BAR	Brilhante, alerta e responsivo (usado para monitorar o <i>status</i> do paciente)
<i>Bolus</i>	Forma farmacêutica sólida, grande e oral (não parenteral)
Bovino	Referente a gado
BSA	Área superficial corporal
BW	Peso corporal (geralmente em quilogramas; porém, sempre confirme as unidades)
Canino	Referente a cães
Caprino	Referente a cabras
Esguicho	Volume de medicamento líquido administrado via oral a animais
DLH	Pelo longo doméstico, usado para indicar raças de gato de pelo longo
DSH	Pelo curto doméstico, usado para indicar raças de gato de pelo curto
Fe-	Felino (fe + a lino) usado para indicar que o paciente é um gato
Felino	Referente a gatos
FeLV	Vírus da leucemia felina (geralmente após ou para indicar o <i>status</i> do portador)
FHV	Vírus do herpes felino
FIP	Peritonite infecciosa felina
FIV	Vírus da imunodeficiência felina (geralmente após ou para indicar o <i>status</i> do carreador)
FLUTD	Doença do trato urinário inferior felina
FUS	Síndrome urológica felina (equivalente à FLUTD)
FS	Fêmea castrada
Intacto	Usado para indicar o <i>status</i> de reprodução do animal que não foi castrado
KS	Ceratoconjuntivite seca (também conhecida como <i>olho seco</i>)

(continua)

Tabela 36.1 Abreviações importantes usadas na medicina veterinária (Continuação)

Abreviação	Significado
K-9	Canino, estenografia para indicar que o paciente é um cão
KV	Vacina de vírus morto
MLV	Vacina de vírus modificado vivo
MC	Macho castrado
Murino	Referente a ratos
Ovino	Referente a ovelhas
Pasta	Forma farmacêutica oral, viscosa, geralmente liberada em seringas dial-a-dose ou seringas com ponta de cateter (não tópico)
PCV	Volume celular comprimido (similar ao hematócrito)
Suíno	Referente a porcos
Ruminante	Espécies que têm estômago com quatro câmaras e um rúmen
SID	Uma vez ao dia
TPR	Temperatura, pulso e respiração (usado para monitorar o <i>status</i> do paciente)
WDT	Tempo de retirada

Tabela 36.2 Formas farmacêuticas usadas em pacientes animais

Via de administração	Forma farmacêutica	Comentários
Oral	Comprimido	Menor que 1 polegada em diâmetro e medido conforme o diâmetro do esôfago da espécie-alvo
	Medicamento mastigável	Edulcorado de acordo com a preferência da espécie-alvo
	Cápsula	Menor que 0,75 polegadas e medida conforme a espécie-alvo; é a forma farmacêutica com maior probabilidade de aderir à mucosa do esôfago se não for acompanhada de alimento ou líquido
	Solução	Concentrações específicas para liberar a dose em um volume adequado para a espécie-alvo
	Suspensão	Medidas adequadas para liberar a dose em um volume correto para a espécie-alvo
	Esguicho	Um líquido oral concentrado geralmente administrado a animais
	Pasta	Forma farmacêutica concentrada, viscosa, geralmente liberada por seringas dial-a-dose, não indicada para aplicação tópica
	<i>Bolus</i>	Forma farmacêutica sólida, geralmente maior que 1 polegada em diâmetro e destinada à administração oral a animal de grande porte (p. ex., equino, gado, cabra) e não indicado para administração parenteral
Bucal	Pó	Medicamento uniformemente distribuído em um pó triturado edulcorado para permitir a administração no alimento por meio de colher ou concha calibrada
	Solução	pK _a do fármaco deve ser compatível com o pH da saliva da espécie. Alvo para facilitar a absorção transmucosa
Parenteral	Solução esterilizada	Quase sempre concentrada para permitir a liberação de dose em volumes adequados para a via e espécie
	Suspensão esterilizada	Geralmente concentrada para permitir a liberação de dose em volumes adequados para a via e a espécie; pode fornecer uma duração mais longa da atividade do fármaco
	Implante esterilizada	Forma farmacêutica sólida ou em gel destinada a fornecer uma liberação lenta do fármaco em um intervalo de tempo; administrada em uma matriz ou gel biodegradável
Transdérmica	Dispositivo transdérmico	Um <i>patch</i> ou outra matriz que facilita a liberação lenta e constante do fármaco pela pele ou por outro tecido
	Gel transdérmico	Medicamento concentrado em pequenos volumes que pode ser aplicado em áreas vasculares da pele para perfusão na circulação sistêmica
	Solução transdérmica	Fármaco concentrado em um veículo que facilita a rápida absorção percutânea na circulação sistêmica

(continua)

Tabela 36.2 Formas farmacêuticas usadas em pacientes animais (Continuação)

Via de administração	Forma farmacêutica	Comentários
Retal	Supositório	Forma farmacêutica sólida ou semissólida usada em algumas espécies animais exóticas, difícil conseguir a sua retenção na maioria das espécies, exceto se o cuidador fizer a oclusão manual do ânus até que a dissolução ou à absorção esteja completa
	Enema	Soluções ou suspensões geralmente destinadas a facilitar a evacuação do material no reto ou no cólon; geralmente não é retido tempo suficiente para permitir a absorção pela circulação sistêmica
Tópica	Curativo	Medicamentos tópicos aplicados no casco, principalmente dos equinos
	Emplastro	Pomada ou creme suave e espesso, que é colocado em um pano e aquecido para aplicação local nos membros de equinos; também pode ser aplicado diretamente no tecido sob uma cobertura oclusiva, que é removida horas depois
	Líquido (<i>sweat</i>)	Solução ou suspensão de contrairritantes e analgésicos aplicados nos membros de equinos para aliviar edemas

VII. CONSIDERAÇÕES SOBRE A ESPÉCIE NA LIBERAÇÃO DO FÁRMACO

A. Anatomia

1. Tamanho do corpo

- A terapia medicamentosa para animais baseia-se geralmente na dose mL/kg, considerando o peso corporal.
- Existem poucas doses empíricas para esse tipo de paciente.
- Fármacos com estreita janela terapêutica (p. ex., agentes citotóxicos) frequentemente são dosados usando a área de superfície corporal (BSA), que é calculada a partir do peso corporal em quilogramas com base em fórmulas exclusivas para cada espécie. É obrigatório o uso de gráfico de BSA correto para a espécie quando calcular as doses (ver Tabela 36.3, Valores da área de superfície corporal para cães e gatos).

2. Orientação horizontal

- Orientação horizontal do animal significa que ele não tem o benefício da gravidade para facilitar a passagem de formas farmacêuticas sólidas pelo seu estômago.
- Os animais não engolem medicamentos com um copo de água.
- Fármacos irritantes causam erosão e estreitamento do esôfago. Eles devem ser administrados com alimentos ou misturados com pelo menos 6 mL de um líquido agradável. Foi bem documentado que as formas sólidas da doxiciclina provocam esofagite em gatos.

3. Cobertura da pele

- Pelo
 - (1) A absorção do fármaco é proporcional à densidade dos folículos do pelo que reveste o animal.
 - (2) A densidade desses folículos varia de acordo com a espécie e a região anatômica.
 - (3) Raspar o pelo melhora a adesão dos *patches* de liberação de fármaco, mas também aumenta a absorção por causa do aumento da perfusão e do rompimento dos folículos dos pelos.
- Penas
 - (1) As penas são necessárias para a termorregulação nas aves; elas agem como um isolamento contra o calor e frio.
 - (2) A quebra da integridade da pena a partir da administração tópica do fármaco pode levar à perda dessa capacidade.
- Escamas
 - (1) As escamas podem ser um obstáculo para a penetração do fármaco (injeção, tópico).
 - (2) Elas também podem ser um empecilho na contenção do animal para a administração do fármaco (p. ex., pinos ou chifres pontiagudos podem machucar o profissional).

4. Órgãos envolvidos na digestão

- Estômago de ruminantes (gado, carneiro, cabra, veado)
 - (1) Quatro câmaras
 - (a) Rúmen

Tabela 36.3 Valores da área de superfície corporal para cães e gatosTabela de conversão de peso para área de superfície corporal de cães, peso corporal (kg) por metros quadrados (m²)

$$\text{Calculado a partir da fórmula: } m^2 = \frac{10,1 \times \text{peso em gramas}^{2/3}}{10.000}$$

Tabela de conversão de peso para área de superfície corporal – cães

kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²
0,5	0,064	10,0	0,469	20,0	0,744	30,0	0,975	40,0	1,181
1,0	0,101	11,0	0,500	21,0	0,759	31,0	0,997	41,0	1,201
2,0	0,160	12,0	0,529	22,0	0,785	32,0	1,018	42,0	1,220
3,0	0,210	13,0	0,553	23,0	0,817	33,0	1,029	43,0	1,240
4,0	0,255	14,0	0,581	24,0	0,840	34,0	1,060	44,0	1,259
5,0	0,295	15,0	0,608	25,0	0,864	35,0	1,081	45,0	1,278
6,0	0,333	16,0	0,641	26,0	0,886	36,0	1,101	46,0	1,297
7,0	0,370	17,0	0,668	27,0	0,909	37,0	1,121	47,0	1,302
8,0	0,404	18,0	0,694	28,0	0,931	38,0	1,142	48,0	1,334
9,0	0,437	19,0	0,719	29,0	0,953	39,0	1,162	49,0	1,352

Tabela de conversão de peso para área de superfície corporal de gatos, peso corporal (kg) por metros quadrados (m²)

$$\text{Calculado a partir da fórmula: } m^2 = \frac{10,0 \times \text{peso em gramas}^{2/3}}{10.000}$$

Tabela de conversão de peso para área de superfície corporal – Gatos

kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²
0,1	0,022	1,4	0,125	3,6	0,235	5,8	0,323	8,0	0,400
0,2	0,034	1,6	0,137	3,8	0,244	6,0	0,330	8,2	0,407
0,3	0,045	1,8	0,148	4,0	0,252	6,2	0,337	8,4	0,413
0,4	0,054	2,0	0,159	4,2	0,260	6,4	0,345	8,6	0,420
0,5	0,063	2,2	0,169	4,4	0,269	6,6	0,352	8,8	0,426
0,6	0,071	2,4	0,179	4,6	0,277	6,8	0,360	9,0	0,433
0,7	0,079	2,6	0,189	4,8	0,285	7,0	0,366	9,2	0,439
0,8	0,086	2,8	0,199	5,0	0,292	7,2	0,373	9,4	0,445
0,9	0,093	3,0	0,208	5,2	0,300	7,4	0,380	9,6	0,452
1,0	0,100	3,2	0,217	5,4	0,307	7,6	0,387	9,8	0,458
1,2	0,113	3,4	0,226	5,6	0,315	7,8	0,393	10,0	0,464

- (b) Omento
- (c) Abomaso (verdadeiro estômago glandular)
- (d) Barrete
- (2) Colonizado com microflora para facilitar a digestão da celulose
 - (a) Alguns fármacos (p. ex., trimetoprima, cloranfenicol) são degradados pela microflora do rúmen e inativados.
 - (b) Certos medicamentos (antibióticos) matam a microflora do rúmen e provocam enterotoxemia a partir do crescimento excessivo de bactérias gram-negativas.
- b. Ceco (cavalos, coelhos)
 - (1) Colonizado com microflora para facilitar a digestão do alimento
 - (2) A microflora decompõe o alimento não digerido que passa pelo estômago e pelo intestino delgado em nutrientes viáveis e úteis.
 - (3) A microflora do ceco metaboliza alguns fármacos em toxinas (p. ex., ursodiol)
- c. Proventrículo ou papo (aves)
 - (1) É um órgão para armazenar alimento.
 - (2) Ele pode atrasar a dissolução e a absorção do fármaco.
 - (3) As aves podem regurgitar os fármacos do papo logo após a administração

B. Fisiologia

1. **Hábitos alimentares:** impacto sobre a eliminação do fármaco, assim como a preferência de sabor.
 - a. Carnívoros: trato gastrointestinal (GI) curto e rápido, o que faz com que as formas farmacêuticas de liberação controlada projetadas para humanos passem pelo intestino grosso e sejam eliminadas antes que o fármaco seja liberado.
 - b. Herbívoros
 - (1) Tais espécies têm um trato gastrointestinal longo, complexo e relativamente alcalino em comparação com o dos humanos.
 - (2) O trato GI é densamente colonizado com microflora, que pode destruir medicamentos ou ser eliminada por esses.
 - (3) Grandes volumes de fluido exercem efeito sobre os gradientes de concentração de fármacos que precisam da difusão passiva.
 - (4) Bases fracas são relativamente mais biodisponíveis do que os ácidos fracos, permitindo que sejam usadas doses menores em relação àsquelas para humanos.
2. **Capacidade de termorregulação**
 - (a) Espécies homeotérmicas: capacidade de aumentar a temperatura do corpo.
 - (b) Espécies pecilotérmicas: incapacidade de aumentar a temperatura do corpo; por isso é importante levar em consideração o impacto de fármacos tópicos, vasodilatadores, vasoconstritores, ambiente, etc.
 - (c) Incapacidade de transpirar: dependência da respiração/aparência para resfriar; portanto, considere o efeito dos depressores respiratórios.
3. **Capacidade de vomitar:** impacto sobre a ingestão de veneno
 - a. Espécies que vomitam
 - (1) Cães
 - (2) Gatos
 - (3) Furões
 - (4) Porcos
 - b. Espécies que não vomitam
 - (1) Cavalos
 - (2) Gado
 - (3) Coelhos
 - (4) Cabras
 - (5) Carneiros
4. **Taxa de filtração glomerular (TFG):** Em geral, inversamente proporcional ao tamanho do corpo; impacto sobre fármacos que são eliminados pelos rins
 - a. Cães e gatos: TFG relativamente maior que a dos humanos.
 - b. Cavalos: TFG relativamente menor que a dos humanos.
5. **Estrutura da hemoglobina**
 - a. Maioria dos mamíferos: quatro grupos de sulfidrilas nas moléculas de hemoglobina.
 - b. Gatos: de 8 a 20 grupos de sulfidrilas nas moléculas de hemoglobina; muito suscetíveis a dano pela oxidação e pela hipoxia.

C. Capacidade metabólica: nem todas as espécies são equivalentes aos humanos em termos de biotransformação e eliminação de fármaco; deficiências específicas são uma parte essencial da base do conhecimento do farmacêutico veterinário nessa área.

1. Conjugação com glicuronídeo: limitada em gatos
2. Acetilação: reduzida em cães
3. Sulfatação: restrita em porcos
4. Conjugação com ornitina: ativa em pássaros
5. Variações nas isoenzimas da CYP450 e metabolismo do fármaco de espécie para espécie; assim, as interações medicamentosas são menos previsíveis quando comparadas com as dos humanos.

D. Comportamento

1. Alterações na aparência devido à administração tópica do fármaco
 - a. A terapia medicamentosa tópica é equivalente à sistêmica em gatos.
 - b. Os gatos, diferentemente de outros animais de estimação, também podem mudar o aspecto em função das medicações tópicas.
2. Hierarquia social e dominância
 - a. É mais difícil administrar medicação em animais alfa se eles forem dominantes sobre o cuidador.
 - b. Os animais em rebanho ficam extremamente estressados se forem isolados dos demais para a administração de fármacos.

E. Hábitat

1. **Ambiente controlado:** similar a situações de cuidado aos humanos
2. **Hábitat externo:** criados em fazenda, animais mantidos apenas em local externo
 - a. Efeitos da luz ultravioleta
 - (1) Degradação tópica do fármaco
 - (2) Fármacos fotossensibilizantes
 - b. Exposição a elementos
 - (1) Efeito da chuva em fármacos de uso tópico
 - (2) Efeitos das altas e baixas temperaturas
 - (a) Eliminação mais rápida do fármaco (p. ex., aminoglicosídeos) em espécies pecilotérmicas em ambientes mais quentes.
 - (b) Depressores do sistema respiratório e nervoso central (p. ex., opioides) interferem na respiração e na capacidade de resfriamento.

F. Toxinas específicas para a espécie

O metabolismo e a eliminação do medicamento variam muito de espécie para espécie, e os componentes do fármaco e os alimentos que são inócuos em humanos podem ser tóxicos ou fatais em não humanos. Por esse motivo, os farmacêuticos envolvidos no preparo de medicamentos para pacientes animais devem estar atentos para a toxicidade de fármacos e alimentos específicos da espécie. Certos alimentos, fármacos e excipientes tóxicos devem ser evitados ao preparar medicamentos para animais. Não apenas os agentes reais não devem ser usados, mas também as versões artificiais dessas toxinas nunca devem ser usadas, pois elas podem fazer com que o animal desenvolva uma afinidade com uma substância tóxica. Por exemplo, medicamentos edulcorados com chocolate artificial não são tóxicos para os cães, mas os estimula a ingerirem o produto caso tenham a oportunidade. Os farmacêuticos devem pesquisar com frequência o *site* da American Society for the Prevention of Cruelty to Animals (ASPCA) Poison Control Center em <http://www.asPCA.org> para se manterem atualizados sobre alimentos potenciais e toxinas de para animais. Os exemplos de fármacos, excipientes e alimentos que não são tóxicos a espécies de animais podem ser encontrados na Tabela 36.4.

Tabela 36.4 Fármacos, excipientes e alimentos com toxicidade conhecida em espécies de animais

Fármaco, excipiente, alimento	Espécies afetadas	Toxicidade	Referência
Abacate	Pássaros	Congestão pulmonar não supurativa, inflamação de fígado, rim, pâncreas, pele e proventrículo	LaBonde J. Avian toxicology. In: Proceedings of the 2006 Association of Avian Veterinarians Meeting.
Agentes anti-inflamatórios não esteroidais para humanos (naproxeno, ibuprofeno)	Cães, gatos	Ulceração gastrointestinal e perfuração, nefrotoxicidade	Campbell A, Chapman M. Handbook of poisoning in dogs and cats. Malden MA: Blackwell Science, 2000; 148, 192.
Álcoois	Cães, gatos, pássaros	Toxicidade do sistema nervoso central	Osweller G, Carson T, Buck W, Van Gelder G. Clinical and diagnostic veterinary toxicology, 3rd ed. Dubuque, IA: Kendall/Hunt, 1976; 388.
Alho/cebola	Cães	Toxicidade renal	Warman SM. Dietary intoxications. In: Proceedings of the British Small Animal Veterinary Congress, 2007.
Antibióticos macrolídeos via oral	Cavalos, coelhos	Diarreia, enterite, cólica	Papich MG. Current considerations in antimicrobial therapy for horses. In: Proceedings of the American Academy of Equine Practitioners, vol 47, 2001.
Azul de metileno	Gatos	Dano oxidativo a células vermelhas do sangue, anemia hemolítica	Harvey J. Toxic hemolytic anemias. In: Proceedings of the American College of Internal Medicine Meeting, 2006.
Benzocaína	Gatos	Dano oxidativo a células vermelhas do sangue, anemia hemolítica	Harvey J. Toxic hemolytic anemias. In: Proceedings of the American College of Internal Medicine Meeting 2006.
Chocolate	Cães, pássaros	Estimulação cardiovascular e do sistema nervoso central	Campbell A, Chapman M. Handbook of poisoning in dogs and cats. Malden MA: Blackwell Science, 2000; 106.
Enema de Fosfato	Gatos	Hipocalcemia profunda	Wisner T. ASPCA Poison Control Center.
Estrogênio	Cães	Supressão da medula óssea	Campbell A, Chapman M. Handbook of poisoning in dogs and cats. Malden MA: Blackwell Science, 2000; 245.

(continua)

Tabela 36.4 Fármacos, excipientes e alimentos com toxicidade conhecida em espécies de animais (Continuação)

Fármaco, excipiente, alimento	Espécies afetadas	Toxicidade	Referência
Etilglicóis (dietileno-glicol, etilenoglicol)	Cães, gatos	Toxicidade do sistema nervoso central, nefrotoxicidade	Campbell A, Chapman M. Handbook of poisoning in dogs and cats. Malden MA: Blackwell Science, 2000; 22, 127.
Fenazopiridina	Gatos Cães	Hepatotoxicidade e dano oxidativo a células vermelhas do sangue; Ceratoconjuntivite seca	Harvey J. Toxic hemolytic anemias. In: Proceedings of the American College of Internal Medicine Meeting, 2006.
Nozes-macadâmia	Cães	Neurotoxicidade	Warman SM. Dietary intoxications. In: Proceedings of the British Small Animal Veterinary Congress, 2007.
Paracetamol	Cães, gatos	Hepatotoxicidade (cães) e dano oxidativo a células vermelhas do sangue (gatos)	Campbell A, Chapman M. Handbook of poisoning in dogs and cats. Malden MA: Blackwell Science, 2000; 31, 205.
Pasta bruta de levedura	Cães	Envenenamento por álcool, dilatação gastrointestinal e oclusão intestinal	Warman SM. Dietary intoxications. In: Proceedings of the British Small Animal Veterinary Congress, 2007.
Permetrina	Gatos	Toxicidade neuromuscular e do sistema nervoso central	Campbell A, Chapman M. Handbook of poisoning in dogs and cats. Malden MA: Blackwell Science, 2000; 238.
Poejo	Gatos	Hepatotoxicidade	Wisner T. Toxicology of household products. In: Proceedings of the International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium, 2007.
Produtos à base de tabaco	Cães, gatos	Fraqueza muscular, convulsão, depressão, taquicardia, respiração superficial, desmaio, coma e parada cardíaca	Plumlee K. Household poisons. In: Proceedings of the Western Veterinary Conference, 2004.
Pseudoefedrina	Cães, gatos	Estimulação cardiovascular e do sistema nervoso central	Plumlee K. Poisons in the medicine cabinet. In: Proceedings of the Western Veterinary Conference, 2004.
Sal	Cães, gatos	Hipernatremia, toxicidade do sistema nervoso central	Campbell A, Chapman M. Handbook of poisoning in dogs and cats. Malden MA: Blackwell Science, 2000; 42.
Uvas/uvras secas	Cães	Toxicidade renal	Warman SM. Dietary intoxications. In: Proceedings of the British Small Animal Veterinary Congress, 2007.
Xiitol	Cães, pássaros	Hipoglicemia profunda e necrose hepatocelular	Wisner T. Hepatic toxins and the emergent patient. In: Proceedings of the International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium, 2006.

VIII. ALGORITMOS PARA PREPARAÇÃO DE PRESCRIÇÕES VETERINÁRIAS

- A. Verifique se todos os componentes da prescrição estão presentes:
 1. Nome impresso ou escrito, endereço e telefone do médico licenciado
 2. Número de registro do médico licenciado na Drug Enforcement Agency (DEA), se for uma substância controlada
 3. Assinatura do médico licenciado
 4. Nome e potência do fármaco
 5. Instruções para uso
 6. Nome e endereço completos do cliente
 7. Identificação do animal (espécie e/ou nome)
 8. Avisos incluídos, se aplicáveis. Os WDTs para animais que fornecem ou servem de alimento (carne, leite, ovos, mel)
 9. Reutilização da prescrição, se for o caso
- B. Examinar a espécie e raça do animal. Qual a “atividade” do animal?
 1. **Animal de produção**
 - a. O fármaco é proibido?
 - b. O medicamento é aprovado para uso no animal-alvo?

- c. Se fora da indicação, o WDT exato está listado na prescrição?
- d. Caso seja uma espécie de animal para fonte de alimento, mas seja de estimação, o consentimento informado é válido para mantê-lo fora da cadeia alimentar?
- 2. Animal de desempenho**
 - a. O animal é usado para trabalho?
 - b. O proprietário pode administrar o medicamento?
 - c. A terapia vai comprometer a capacidade do animal de realizar sua atividade?
 - d. Existe proibição para fármacos na disciplina do animal?
 - e. O animal passará por teste para medicamentos?
 - f. Os fármacos vão mascarar os testes?
 - g. Afetarão o desempenho do animal?
 - h. Poderão afetar a segurança do animal e/ou do treinador/cavaleiro?
- 3. Animal de estimação?** O animal é realmente de estimação?
- C. Examine fármaco, dose, via, frequência e duração da terapia.**
 - 1. O medicamento é adequado para administração nessa espécie e/ou nessa doença?
 - 2. Existe qualquer medicamento ou alimento no perfil do paciente que vai interagir com tal fármaco ou interferir de alguma forma na administração?
 - 3. De acordo com o peso corporal, a dose é adequada para esse paciente? É calculada em mL/kg? É calculada em mL por animal? Seu peso foi indicado?
 - 4. O fármaco foi calculado usando área de superfície corporal? Consulte uma tabela de BSA específico por espécie para confirmar a dose exata. O animal já recebeu esse fármaco antes? Se sim, qual produto e forma farmacêutica? A biodisponibilidade será alterada se uma forma farmacêutica diferente for administrada?
 - 5. A via de administração é adequada para o paciente e/ou para seu proprietário?
 - 6. A frequência é adequada?
 - 7. A duração é correta?
 - 8. Existe evidência para defender o uso fora da indicação na espécie em questão?
 - 9. Qual a rota metabólica do fármaco nessa espécie? Se não for conhecida, qual a rota metabólica em humanos ou de alguma espécie conhecida?
 - 10. Existe um produto veterinário aprovado para espécie em questão?
 - 11. Há um produto para uso humano que seja aprovado para essa espécie?
 - 12. Existe probabilidade de falha terapêutica do produto comercial (p. ex., biodisponibilidade ruim na espécie-alvo)?
 - 13. Que formas farmacêuticas estão disponíveis como produto comercial? O proprietário do animal pode manipular o medicamento para obter a dose desejada?
 - 14. Quais são os ingredientes inativos na apresentação comercial que serão tóxicos ou não serão tolerados pela espécie?
 - 15. O fármaco deve ser manipulado para obter a dose desejada?
 - 16. Se uma preparação manipulada é indicada, você tem uma fórmula confiável?
 - 17. Qual a estabilidade da preparação? A data-limite de uso está comprovada?
- D. Examine o produto final quanto à rotulagem adequada com instruções para administração, manuseio e armazenamento. Tenha certeza de que o acondicionamento é compatível com a estabilidade a longo prazo do fármaco.**
- E. Verifique se o produto final está embalado de forma correta para evitar a ingestão por crianças e outros animais.**
- F. Oriente o cliente.**
 - 1. Tenha certeza de que ele compreendeu:
 - a. As indicações
 - b. As instruções para uso
 - c. O armazenamento e o manuseio
 - d. A proteção do cuidador
 - e. As dicas para administração
 - 2. Que efeitos adversos são observados na espécie em questão (animal ou proprietário ou outros animais)?
 - 3. Que sinais o proprietário deve observar para detectar possível toxicidade?
 - 4. O que deve ser feito ao esquecer uma dose?
 - 5. Como o dono está monitorando a resposta do animal?
 - 6. Como o medicamento não usado deve ser descartado com segurança?
 - 7. O cliente tem alguma pergunta?
 - 8. O proprietário sabe como encontrá-lo para obter mais informações?

EXEMPLOS DE PRESCRIÇÃO

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 36.1

CASO: “Lucy Caroline” é uma gata de 15 anos, castrada, doméstica, de pelo curto, que pesa 4,3 kg. Ela recebeu o diagnóstico de hipertensão felina e precisa de anlodipino em uma dose empírica de 0,625 mg, via oral, uma vez ao dia. A proprietária da gata, Ruth Davis, apresentou a prescrição fornecida aqui. Lucy não tem nenhuma outra prescrição aviada na farmácia.


Clínica de médicos veterinários contemporâneos Rua do Parque, 20, Triturador, CEP 53706 Telefone: (608) 555-1334 Fax: (608) 555-1336	
R # 123047	
NOME: “Lucy Caroline” Davis 15YO, DSH, FS 4,3 kg BW	DATA: 00/00/00
ENDEREÇO: Rua Reed, Triturate, 713 W1	
R Anlodipino 0,625 mg via oral, uma vez ao dia, durante 30 dias <div style="text-align: right;">G. Jones 00/00/00</div>	
Reutilização da prescrição: Se necessário	Dr. J. M. Herriot, DVM
	DEA Nº: AH1234567

ALGORITMO

- Lucy Caroline não é um animal usado como fonte de alimento, nem é de desempenho.
- Todos os elementos da prescrição estão presentes para o aviamento completo. (Nota: embora este não seja o formato de prescrição padrão, é muito usado pelos veterinários para permitir que o farmacêutico e o dono do animal selecionem a melhor forma para responder ao tratamento.)
- Uma referência de fármaco de uso veterinário é usada para determinar adequação, dose, via, frequência e duração da terapia.
- O farmacêutico determina que os comprimidos de anlodipino de uso humano, aprovados pela FDA (2,5 mg), estão disponíveis para aviar a prescrição. O prazo de validade no frasco dos comprimidos industrializados é de 18 meses após a data de dispensação; assim, a data-limite de uso (BUD) de um ano é adequada para o produto. (Ver Seção IV, Capítulo 4, Prazo de validade e data-limite de uso)
- A Srta. Davis é questionada se é capaz de partir o comprimido de 2,5 mg de anlodipino em quatro partes para obter uma dose de 0,625 mg. Ela confirma que sim e que Lucy aceita bem medicamentos na forma de comprimido oral.
- Após a consulta, o farmacêutico determina que a prescrição pode ser preparada com oito comprimidos genéricos de 2,5 mg de anlodipino comercialmente disponíveis.
- A prescrição é dispensada em um frasco resistente à luz, à prova de crianças.
- Ao liberar a medicação, o farmacêutico mostra à proprietária como partir os comprimidos e a orienta para armazenar a medicação à temperatura ambiente controlada, lavar as mãos após a administração e verificar se Lucy apresenta sinais de letargia ou desmaio; também a orienta que

se esquecer uma dose, deve administrá-la assim que se lembrar e dar a dose posterior no horário correto. Ele perguntou se ela tem mais alguma dúvida e indicou o telefone no rótulo do medicamento caso ela queira perguntar algo mais tarde.

RÓTULO

		FARMÁCIA PRÁTICA RUA DOS PAPÉIS 425 TRITURADOR, CEP 53706 (608) 555-1200 FAX: (608)555-1210	
Rx 123047 Lucy Caroline Davis, gata		Date: 00/00/00 Dr. Herriot	
Administrar um quarto de comprimido por via oral, uma vez ao dia, durante 30 dias. Comprimidos de anlodipino de 2,5 mg			
Fab.: Eon		Quantidade: 8 comprimidos	
Reutilização da prescrição: Se necessário		Descartar após: um ano	
Liberado por: G. Jones, RPh			

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 36.2

CASO: Suponha que a dona de Lucy ligue de volta uma semana depois e diga que superestimou a boa vontade da sua gata em engolir os comprimidos. A Srta. Davis quer saber se o anlodipino está disponível em uma formulação líquida edulcorada. O farmacêutico entra em contato com o Dr. Herriot e o informa sobre a preocupação da proprietária. O veterinário pergunta ao farmacêutico sobre uma alternativa; este encontrou um estudo de estabilidade de referência para uma suspensão oral de 1 mg/mL de anlodipino, usado em pacientes pediátricos, e acredita que seria adequado para Lucy. Dr. Herriot envia por fax uma nova prescrição para o animal.

Clínica de médicos veterinários contemporâneos Rua do Parque, 20, Triturador, CEP 53706 Telefone: (608) 555-1334 Fax: (608) 555-1336	
Rx # 123048	
NOME: "Lucy Caroline" Davis 1540, DSH, FS 4,3 kg BW	DATA: 00/00/00
ENDEREÇO: Rua Reed, Triturate, 713 W1	
Rx Suspensão oral de onlodipino 1 mg/mL 0,625 mL via oral, uma vez ao dia, durante 30 dias	
G. Davidson 00/00/00	
Reutilização da prescrição: Se necessário	Dr. J. M. Herriot
	DEA N°: AH1234567

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão Oral de Anlodipino 1 mg/mL
QUANTIDADE: 30 mL (com extra para perda na administração)
USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Anti-hipertensivo

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: VT001
VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação de dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Comprimidos de anlodipino 5 mg	6	Comprimidos brancos	Muito sol. em água, pouco sol em álcool	0,625 mg VO x24h	0,625 mg VO x24h	Anti-hipertensivo
Ora-Plus	15 mL	Líquido incolor, turvo, viscoso	Misc em água e álcool	—	—	Agente suspensor
Ora-Sweet 30 mL	qsp	Líquido incolor, claro, viscoso	Misc em água e álcool	—	—	Agente flavorizante

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: Uma pesquisa sobre estabilidade avaliando a suspensão oral de anlodipino 1 mg/mL em Ora-Plus/Ora-Sweet (Nahata MC, et al. Stability of amlodipine besylate in two liquid dosage forms. J Am Pharm Assoc 1999 May–Jun; 39(3): 375-377) foi localizada pelo farmacêutico (7). Ele afirma que a suspensão oral de anlodipino 1 mg/mL formulada em veículo metilcelulose/Xarope NF ou veículo Ora-Sweet/Ora-Plus é estável por 91 dias quando armazenada no refrigerador.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO: Deve ser dispensado em um frasco plástico, âmbar, armazenado no refrigerador e bem agitado antes do uso.

DATA-LIMITE DE USO: 90 dias.

CÁLCULOS

Dose/concentração:

Dose = 0,625 mg

Concentração = 1 mg/mL

Dose em mL: $0,625 \text{ mg} \times 1 \text{ mL}/1 \text{ mg} = 0,625 \text{ mL}$

Quantidade de ingredientes:

Volume em mililitros de suspensão a ser preparada para 30 dias:

$$0,625 \text{ mL para administrar uma vez ao dia durante 30 dias} = 18,75 \text{ mL}$$

(O farmacêutico vai preparar 30 mL, prevendo que Lucy poderá resistir em tomar o medicamento oral por alguns dias.)

Quantidade de comprimidos de anlodipino 5 mg necessária para preparar a prescrição:

$$1 \text{ mg/mL} \times 30 \text{ mL de suspensão} = 30 \text{ mg necessários}/5 \text{ mg por comprimido} = 6 \text{ comprimidos}$$

MSDS, SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Vista um jaleco limpo de laboratório e use luvas descartáveis.

EQUIPAMENTO ESPECIALIZADO: Não é necessário equipamento especial.

PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO: Conte seis comprimidos de anlodipino 5 mg em um gral de vidro. Triture-os com um pistilo até virar um pó fino. Adicione 15 mL de Ora-Plus ao pó e mexa até obter uma mistura homogênea. Acrescente 10 mL de Ora-Sweet ao gral até formar uma suspensão uniforme. Transfira toda a suspensão de anlodipino para um recipiente graduado e coloque uma quantidade suficiente de Ora-Sweet para obter um volume final de 30 mL. Leve a suspensão final para um frasco âmbar de 30 mL, rotule e dispense. A prescrição deve ser colocada em um recipiente que seja resistente à abertura por crianças e acompanhada de seringa oral e tampa adequada para dispensação (Adapta-Cap, BAXA Corporation) para facilitar a retirada da suspensão pelo dono do animal.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO FINALIZADA: A preparação é um líquido branco, viscoso, uniformemente suspenso, que se redispersa com facilidade após agitação.

CONTROLE DE QUALIDADE: As partículas suspensas decantam formando um sistema floculado dentro de 3 a 4 horas e são facilmente redispersas após agitação.

FÓRMULA ORIGINAL PREPARADA POR: Gigi Davidson, RPh

VERIFICADO POR: Laurel Kinoshian, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Suspensão oral de Alodipino 1mg/mL

QUANTIDADE: 30 mL

DATA DE ELABORAÇÃO: dia/mês/ano

DATA-LIMITE DE USO: dia/mês/ano

**REGISTRO DA
FORMULAÇÃO:** VT001


**NÚMERO CONTROLE
DA PRESCRIÇÃO:** 123048

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Comprimidos de anlodipino 5 mg	6	Aeon 167893	mês/ano	bjf	gd
Ora-Plus	15 mL	Paddock 117988	mês/ano	bjf	gd
Ora-Sweet	qsp 30 mg	Paddock 117007	mês/ano	bjf	gd

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: A preparação é um líquido branco, viscoso, uniformemente suspenso, que se redispersa com facilidade após agitação. As partículas suspensas começam a decantar em um sistema floculado após três horas, mas são facilmente redispersas após agitação.

RÓTULO

 FARMÁCIA PRÁTICA RUA DOS PAPÉIS 425 TRITURADOR, CEP 53706 (608) 555-1200 FAX: (608)555-1210	
R 123048	Date: 00/00/00
Lucy Caroline Davis, gata	Dr. Herriot
Administrar 0,63 mL, via oral, uma vez ao dia, por 30 dias.	
Suspensão Oral de Anlodipino 1 mg/mL	
Fab.: manipulado	Quantidade: 30 mL
Reutilização da prescrição: Se necessário	Descartar após: 90 dias
Armazenar no refrigerador.	
Agitar bem antes de usar.	
Liberado por: G. Jones, RPh	

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Srta. Davis, sou o farmacêutico Gigi Davidson. Preparamos uma forma líquida de anlodipino para Lucy Caroline. Tal medicação não está disponível no mercado na forma líquida, mas encontramos uma receita usada para crianças que será adequada para sua gata. A dose é a mesma dos comprimidos orais que você tentou, 0,625 mg. Quando chegar em casa, remova o lacre resistente a crianças e substitua pela tampa azul para dispensação. Vai ajudá-la a medir as quantidades usando uma seringa oral dosadora. Agite bem o frasco por alguns segundos. Insira a seringa no buraco da tampa para dispensação, gire o frasco de cabeça para baixo e então retire 0,63 mL. Fiz uma marca na seringa para mostrar exatamente onde está indicado 0,63 mL. Gire o recipiente para direita e remova a seringa. Insira a sua ponta na lateral da boca de Lucy e esguiche na sua bochecha de modo que ela não possa cuspir o medicamento. Mostre uma reação positiva ao animal – atenção ou um carinho – após administrar, assim ela vai associar o fármaco com uma sensação boa. Recoloque a cobertura na tampa para dispensação e ponha o frasco de volta no refrigerador fora do alcance de crianças e outros animais. Ele contém medicamento para mais de um mês, mas inseri um pouco mais no caso de Lucy cuspi-lo. Se você esquecer de administrar uma dose, faça assim que se lembrar e retorne para o horário regular no dia seguinte. Não dê duas doses em menos de 12 horas. A prescrição da medicação pode ser reutilizada até o próximo ano. A Srta. tem alguma pergunta?

EXEMPLO DE PRESCRIÇÃO 36.3

CASO: Letta Mae Draheim é uma Dachshund, fêmea, de 4 anos, castrada, que chegou ao veterinário com letargia, perda de apetite e um histórico de exposição a carrapatos. Ela foi diagnosticada com ehrlichiose canina, uma doença transmitida por carrapato, que é tratada com sucesso usando doxiciclina.

Sr. Draheim tinha uma prescrição aviada para suspensão oral de doxiciclina cálcica 10 mg/mL, mas o animal regurgitou após a administração do líquido, não aceitando mais a medicação. O veterinário de Letta Mae, Dr. Calico Schmitt, prescreveu uma forma farmacêutica sólida de doxiciclina, na esperança que ela se adapte.

CLÍNICA DE MÉDICOS VETERINÁRIOS CONTEMPORÂNEOS
RUA DO PARQUE, 20, TRITURADOR, CEP 53706
TELEFONE: (608) 555-1334 FAX: (608) 555-1336

Rx # 123890

NOME: Letta Mae Draheim (cadela), proprietário: G.W. Draheim

DATE 00/00/00

ENDEREÇO: Passeio Mercury, 15805

R

Doxiciclina 5 mg/kg/dose
Faça cápsulas para 21 dias – Use cápsulas pequenas
Posologia: Administrar uma cápsula, duas vezes ao dia, por 21 dias

Nota: Letta Mae pesa 15 lbs

G. Davidson 00/00/00

Reutilização de prescrição: nenhum

Dr. Calico Schmitt

DEA N°:

REGISTRO DA FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Cápsulas Veterinárias de Doxiciclina 34 mg, uso oral

QUANTIDADE: 42 (mais duas para perda na manipulação)

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: VT002

USO TERAPÊUTICO/CATEGORIA: Antibiótico

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade empregada	Estado físico	Solubilidade	Comparação de dose		Emprego na prescrição
				Dada	Usual	
Cápsulas de doxiciclina 50 mg (como hiclato)	30 × 50 mg	Pó amarelo/branco	Sol. em água, pouco sol em álcool	5 mg/kg/2 ×	Cães: 5 a 10 mg/kg/dia	Antibiótico de amplo espectro
Lactose	623 mg	Pó branco	1 g/ 5 mL em água, muito pouco sol em álcool	—	—	Diluyente

COMPATIBILIDADE – ESTABILIDADE: A doxiciclina em cápsulas industrializadas está na forma de hiclato de doxiciclina, mas a quantidade declarada e a dose são indicadas como medicamento na forma de base; na sólida, o hiclato de doxiciclina é bem estável. Como estamos adicionado apenas lactose, não devem ocorrer problemas de compatibilidade ou estabilidade.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO: A monografia USP para Cápsulas de Hiclato de Doxiciclina recomenda armazená-las em recipientes herméticos, protegidos da luz. Use um frasco fechado, âmbar e armazene à temperatura ambiente controlada.

DATA-LIMITE DE USO: Como a fonte do ingrediente ativo são cápsulas industrializadas, utilize a data-limite de uso recomendada no Capítulo <795> da USP para formulações sólidas preparadas com ingredientes ativos a partir de medicamentos industrializados: não mais que 25% do tempo remanescente até o prazo de validade do produto ou seis meses, o que ocorrer primeiro.

CÁLCULOS

Dose/concentração

A dose de doxiciclina em cães foi confirmada no *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (2)

$$\text{Peso (em kg) da cadela: } \frac{15 \text{ lb}}{2,2 \text{ lb/kg}} = 6,8 \text{ kg}$$

$$\text{Dose (em mg): } \left(\frac{5 \text{ mg de doxiciclina}}{\text{kg/dose}} \right) \left(\frac{6,8 \text{ kg}}{1} \right) = 34 \text{ mg de doxiciclina/dose}$$

Quantidade de ingredientes:

Os cálculos são para duas cápsulas a mais.

Doxiciclina: $34 \text{ mg/cápsula} \times 44 \text{ cápsulas} = 1.496 \text{ mg}$

Ingrediente ativo disponível: Cápsulas de Hiclato de Doxiciclina, USP 50 mg (BJF Generics; Lote Y067G; Venc: mm/aa).

Quantidade de cápsulas de 50 mg necessária:

$$\frac{50 \text{ mg de doxiciclina}}{\text{cápsulas}} = \frac{1.496 \text{ mg de doxiciclina}}{x \text{ cápsulas}}; x = 29,92 \text{ ou } 30 \text{ cápsulas}$$

O peso médio do conteúdo para cada cápsula de 50 mg é 288 mg. Peso do pó da cápsula de doxiciclina necessária para 44 doses:

$$\frac{50 \text{ mg de doxiciclina}}{288 \text{ mg de pó de cápsula}} = \frac{1.496 \text{ mg de doxiciclina}}{x \text{ mg de pó de cápsula}}; x = 8.617 \text{ mg de pó de cápsula}$$

Peso do pó da cápsula de doxiciclina necessário para cada unidade:

$$8.617 \text{ mg}/44 \text{ cápsulas} = 196 \text{ mg/cápsulas}$$

Após consultar a Tabela 26.1, foram testadas as cápsulas de tamanhos 5 e 4. Porém, a quantidade de pó é insuficiente para a cápsula de tamanho 5 e muito grande para a 4. Portanto, adicione uma pequena quantidade de lactose para obter 210 mg por cápsula; este é o peso em miligramas fornecido na Tabela 36.1 para lactose e cápsulas de tamanho 4. Para 44 cápsulas, a quantidade extra do produto a ser adicionada é calculada:

$$210 \text{ mg/cápsula} \times 44 \text{ cápsulas} = 9.240 \text{ mg}$$

$$9.240 \text{ mg de pó} - 8.617 \text{ mg de pó das cápsulas de doxiciclina} = 623 \text{ mg de lactose}$$

MSDS, SEGURANÇA E EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS: Vista um jaleco limpo de laboratório e use luvas descartáveis.

EQUIPAMENTO ESPECIALIZADO: Toda a pesagem é feita em uma balança eletrônica.

PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO: Pese o pó da cápsula de 50 mg de hiclato de doxiciclina. Cada uma contém 288 mg de pó. Separe 623 mg de lactose e transfira para um gral de vidro. Esvazie 30 cápsulas de doxiciclina e acrescente o pó à lactose aos poucos, com trituração, para obter uma mistura uniforme. Coloque a mistura de pó em um bloco de pomada e prepare 42 cápsulas usando as de número 4, claras e incolores. Tare o peso de um papel de pesagem e um corpo de cápsula 4; após enchê-las, pese cada uma de modo que peso do conteúdo de pó seja 210 mg. Rotule e libere as cápsulas em um frasco com fechamento resistente à abertura por crianças.

DESCRIÇÃO DA PREPARAÇÃO FINALIZADA: É um pó fino, branco, encapsulado em cápsulas número 4, claras e incolores.

CONTROLE DE QUALIDADE: Cada cápsula é pesada e contém 210 mg, $\pm 10\%$ de pó. Ajuste o conteúdo de qualquer cápsula que esteja fora dessa tolerância.

FÓRMULA ORIGINAL PREPARADA POR: Gigi Davidson, RPh

VERIFICADO POR: Laurel Kinoshian, RPh

FÓRMULA-PADRÃO

NOME, CONCENTRAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA DA PREPARAÇÃO: Cápsulas Veterinárias de Doxiciclina 34 mg, uso oral

QUANTIDADE: 42 (duas a mais)

DATA DE ELABORAÇÃO: dia/mês/ano

DATA-LIMITE DE USO: dia/mês/ano

REGISTRO DA FORMULAÇÃO: VT002

NÚMERO CONTROLE DA PRESCRIÇÃO: 123890

INGREDIENTES USADOS:

Ingrediente	Quantidade usada	Número do lote do fabricante	Prazo de validade	Pesado/medido por	Verificado por
Cápsulas de doxiciclina 50 mg	30 × 50 mg	BJF Generics Y067G	mês/ano	bjf	gd
Lactose	623 mg	JET Labs XY1159	mês/ano	bjf	gd

DADOS DO CONTROLE DE QUALIDADE: Pó nas cápsulas é fino e branco. As cápsulas gelatinosas de tamanho 4 são claras, incolores e estão cheias, sem espaço morto. Cada uma foi individualmente pesada para conter exatos 210 mg de pó.

RÓTULO

FARMÁCIA PRÁTICA
RUA DOS PAPÉIS 425
TRITURADOR, CEP 53706
(608) 555-1200 FAX: (608)555-1210

R 12389

Farmacêutico: GD

Data: 00/00/00

Letta Mae Draheim (cadela)

Dr. Calico Schmitt

Proprietário: G. W. Draheim

Administrar uma cápsula, via oral, duas vezes ao dia, durante 21 dias.

Cápsulas veterinárias de uso oral de doxiciclina 34 mg

Fab.: manipulado

Quantidade: 42

Reutilização da prescrição: nenhum

Descartar após: fornecer a data

Rótulos auxiliares: esse medicamento foi preparado em nossa farmácia para você de acordo com a orientação do seu prescritor.

ACONSELHAMENTO AO PACIENTE: Olá, Sr. Draheim, sou Gigi Davidson, seu farmacêutico. O que Dr. Schmitt lhe falou sobre o fármaco? Ele é o mesmo antibiótico, doxiciclina, que você tinha antes na forma líquida. É usado para tratar infecções, como a ehrlichiose canina, que Letta Mae pegou de um carrapato. O Sr. deve dar a ela uma cápsula duas vezes ao dia, durante 21 dias; deve abrir sua boca e colocar a cápsula na parte posterior dela, no início da garganta. Tenha certeza de que ela engoliu. Uma opção é fechar a boca de Letta Mae e segurar levemente enquanto massageia sua garganta; algumas vezes, as cápsulas de doxiciclina ficam presas garganta antes de alcançarem o estômago, o que pode provocar grave queimadura no local; portanto, dê a ela pelo menos 6 mL, uma colher de chá bem cheia, de água para engolir ou um pequeno bolinho de carne ou comida para forçar a descida da cápsula até o estômago. Você não deve deixar o animal exposto à luz do sol por algum tempo, pois esse fármaco pode provocar queimadura solar nas orelhas e no nariz e em qualquer local onde seu

pelo não cobrir totalmente sua pele. É importante que você complete toda a terapia. Se os sintomas não melhorarem dentro de alguns dias, contate o Dr. Schmitt. Tente não esquecer nenhuma dose; caso isso aconteça, dê assim que se lembrar; porém, se estiver quase no momento da próxima, pule a perda e retorne para o seu esquema de administração. A medicação deve ser armazenada em local fresco, seco, longe de crianças. Descarte qualquer fármaco não usado após seis meses (ou 25% do prazo de validade da cápsula industrializada de doxiciclina, o que ocorrer antes; fornecer a data), embora não deva sobrar nenhum medicamento já que o Sr. administrará todas essas cápsulas. O médico não autorizou reutilizar a receita. Você tem alguma pergunta ou dúvida?

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP pharmacists' pharmacopeia, 2nd ed. Rockville, MD:Author, 2008.
2. Plumb D. Plumb's veterinary drug handbook, 6th ed. Hoboken, NJ:Wiley-Blackwell, 2008.
3. Papich M. Saunders handbook of veterinary drugs, 2nd ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2006.
4. Wynn S. Veterinary herbal medicine. St. Louis, MO: Mosby Publishing, Inc., 2007.
5. Papich M, Riviere J, eds., Veterinary pharmacology and therapeutics, 9th ed. Hoboken, NJ:Wiley-Blackwell, 2009.
6. Boothe DM. Small animal clinical pharmacology and therapeutics. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2001.
7. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of amlodipine besylate in two liquid dosage forms. J Am Pharm Assoc 1999; 39: 375–377.

Parte VIII

Compatibilidade e Estabilidade

Compatibilidade e Estabilidade de Fármacos e Medicamentos

Melgardt de Villiers, PhD

DESCRIÇÃO DO CAPÍTULO

Definições

Responsabilidades para provisão de medicamentos de qualidade

Alterações físicas

Alterações químicas

I. DEFINIÇÕES

A. Estabilidade: no Capítulo (1.191) da USP, Stability Considerations in Dispensing Practice, estabilidade é definida como “a extensão na qual o produto retém, dentro de limites especificados e durante todo o seu período de armazenamento e uso (i.e., sua vida de prateleira), as mesmas propriedades e características que possuía no momento da sua fabricação” (1). O Capítulo (1.191) reconhece cinco tipos de estabilidade: química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica (1).

A estabilidade é determinada por testes de estabilidade específicos. O objetivo dos ensaios de estabilidade é fornecer evidências de como a qualidade de um fármaco ou medicamento varia com o tempo sob a influência de vários fatores ambientais, tais como temperatura, umidade e luz, e em estabelecer a vida de prateleira do medicamento e as condições de armazenamento.

B. Propriedades físicas: são as propriedades dos fármacos e das formas farmacêuticas que podem ser observadas ou testadas por meios físicos. O fármaco é sólido, líquido ou gasoso? Ele é dissolvido, suspenso; emulsificado ou é adsorvido à superfície do recipiente? Quando ocorre uma mudança física, o mesmo fármaco, ou substância química, está ainda presente, mas seu estado físico é alterado. Exemplos farmacêuticos de alterações físicas incluem precipitação do fármaco da solução; um fármaco que se adsorve nas paredes de um frasco de cloreto de polivinila (PVC); e dois fármacos sólidos que formam uma mistura eutética líquida quando triturados juntos em um gral.

1. Do ponto de vista farmacêutico, existem alterações físicas desejáveis e indesejáveis. Quando preparamos uma solução de um fármaco, desejamos a alteração física do estado sólido ao dissolvê-lo no solvente escolhido. Em contrapartida, em uma solução intravenosa é inaceitável, e talvez fatal, a ocorrência de precipitação do fármaco.

2. O Capítulo (1.191) da USP fornece os seguintes critérios para níveis aceitáveis de estabilidade física: “As propriedades físicas originais, incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução e suspensibilidade, são mantidas” (1).

C. Propriedades químicas: As propriedades químicas de um fármaco são aquelas manifestadas por sua estrutura molecular.

Quando ocorre uma alteração química, a molécula original do fármaco não está mais presente.

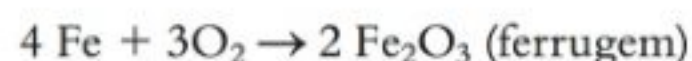
1. Relembre da química geral alguns tipos de reações que ocorrem com moléculas inorgânicas.

Por exemplo,

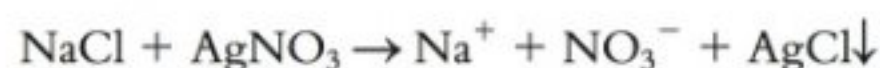
a. Reações de neutralização ácido-base, como:



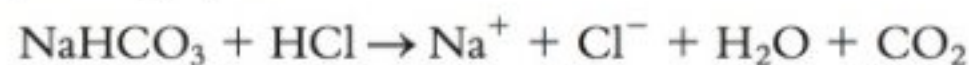
b. Reações de oxidação-redução, como:



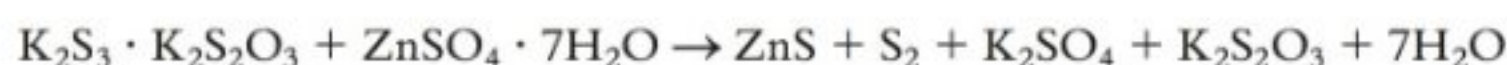
c. Reações de deslocamento, como:



d. Reações de liberação de gás, como:



2. A maioria dos fármacos são moléculas orgânicas complexas, e as alterações químicas que ocorrem com elas são, frequentemente, mais complicadas do que os exemplos mostrados aqui; o estudo da química orgânica e farmacêutica fornece o conhecimento que você precisa para compreender e prever muitas dessas alterações.
3. Em geral, adquirimos fármacos com uma dada estrutura química, e qualquer alteração nessa estrutura é indesejável. Quando isso acontece, dizemos que ocorreu degradação ou decomposição. Em algumas ocasiões, entretanto, usamos a alteração química para preparar um produto desejado, como a obtenção de enxofre finamente dividido e sulfeto de potássio a partir de soluções de sulfato de zinco e potassa sulfurada, na preparação da Suspensão Tópica de Sulfeto de Enxofre, também conhecida como White Lotion:



4. O capítulo <1.191> da USP fornece os seguintes critérios para níveis aceitáveis de estabilidade química: “Cada ingrediente ativo retém a sua integridade química e sua potência declarada dentro dos limites especificados” (1).

D. Propriedades microbiológicas: os medicamentos devem estar livres de contaminação microbiológica e devem resistir ao crescimento microbiano.

1. Embora certos produtos, como os parenterais e os oftálmicos, devam ser estéreis, todos os medicamentos devem estar livres de contaminação microbiana.
2. Conservantes devem ser adicionados nos medicamentos que são suscetíveis ao crescimento de microrganismos introduzidos durante o uso. Os conservantes são discutidos no Capítulo 16, Conservantes antimicrobianos.
3. O Capítulo <1.191> da USP fornece os seguintes critérios para níveis aceitáveis de estabilidade microbiológica: “A esterilidade, ou resistência ao crescimento microbiano, é mantida de acordo com as exigências especificadas. Os agentes antimicrobianos que estão presentes mantêm a sua eficácia dentro de limites determinados” (1).

E. Referências: a Tabela 37.1 fornece uma lista de referências que contém informações úteis sobre compatibilidade e estabilidade de fármacos e medicamentos.

II.

RESPONSABILIDADES PARA PROVISÃO DE MEDICAMENTOS DE QUALIDADE

- A. É de responsabilidade conjunta das agências de regulamentação, como a Food and Drug Administration (FDA), de indústrias farmacêuticas e de farmacêuticos, prover o público com medicamentos de qualidade.
- B. As especificações e recomendações para fabricação, propaganda, manipulação e dispensação desses produtos são estabelecidas por:
 1. Governos estaduais e federal, por intermédio de agências como a FDA, e os conselhos estaduais de farmácia.*
 2. Grupos e comissões sem fins lucrativos, como a United States Pharmacopeial Convention (USP), a National Association of Boards of Pharmacy e a Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations.**
 3. As associações de profissionais, como a American Pharmacists Association e a American Society of Health-System Pharmacists.***

*N. de T. No Brasil, são a Anvisa, as Divisões de Vigilância Sanitária (DVS) nos Estados, e os Conselhos Regionais e Federal de Farmácia.

**N. de T. No Brasil, a Farmacopeia Brasileira.

***N. de T. No Brasil, FENAFAR, ALFOB, entre outros.

Tabela 37.1 Referências para informações sobre compatibilidade e estabilidade**Livros**

Bing CM, *Extended Stability for Parenteral Drugs*
 Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, 2ª edição, 1986
 Florey K, *Analytical Profiles of Drug Substances*
 King JC, *King Guide to Parenteral Admixtures*
 King RE, *Dispensing of Medication*, 1984
 Nahata MC, Pai VB, Hipple TF. *Pediatric Drug Formulations*
 Reynolds LA, Closson RD. *Extemporaneous Ophthalmic Preparations*
 Trissel LA, *Handbook on Injectable Drugs*
 Trissel LA, *Trissel's Stability of Compounded Formulations*
 Trissel LA, *Trissel's Tables of Physical Compatibility*
 AHFS Drug Information
 ASHP *Handbook on Extemporaneous Formulations*, 1987 e 2003
Drug Facts and Comparisons
Drug Information Handbook
Handbook of Pharmaceutical Excipients
Martindale: The Complete Drug Reference (originalmente *The Extra Pharmacopoeia*)
Mosby's Drug Consult
Physician Desk Reference
Remington: The Science and Practice of Pharmacy
Secundum Artem (Paddock Labs)
The Merck Index
United States Dispensatory (não existe mais impresso)
United States Pharmacopeia/National Formulary
USP Dispensing Information (USP/DI), Volumes 1 e 3
USP Pharmacists' Pharmacopeia

Periódicos

*American Journal of Health-System Pharmacy**
Drug Development and Industrial Pharmacy
European Journal of Pharmaceutics
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics
Hospital Formulary
Hospital Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins)
International Journal of Pharmaceutical Compounding
International Journal of Pharmaceutics
Journal of Pharmaceutical Sciences
Journal of Pharmacy Technology
Journal of Pharmacy and Pharmacology
*PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology***
Pharmaceutical Research
European Journal of Pharmaceutics
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics

Notas: muitos desses livros também estão disponíveis em CD-ROM ou *on-line*.

Pesquisas em bancos de dados: International Pharmaceutical Abstracts; Medline; SciFinder Scholar de CAS Services, Micromedex.

As informações sobre compatibilidade e estabilidade também são disponibilizadas pelos fabricantes de medicamentos. O departamento a ser contatado varia conforme a organização da empresa: as listagens de fabricantes com endereços e telefones são fornecidas no *PDR and Facts and Comparisons* e também estão geralmente disponíveis no *site* da empresa.

*Títulos anteriores incluem *American Journal of Hospital Pharmacy* e *Clinical Pharmacy*.

** Anteriormente *Journal of Parenteral Science and Technology*.

C. Responsabilidade do farmacêutico

1. Nas informações gerais do Capítulo <1.191>, *Stability Consideration in Dispensing Practice*, a USP afirma claramente que é responsabilidade do farmacêutico garantir que os medicamentos providos aos pacientes satisfaçam os critérios de estabilidade aceitáveis (1). A leitura desse capítulo é recomendada para todos os estudantes de farmácia, farmacêuticos e técnicos de farmácia.
 - a. O Capítulo <1.191> destaca os fatores que afetam a estabilidade do produto. O farmacêutico deve ter conhecimento sobre esses fatores ao manusear e armazenar medicamentos (1).
 - (1) Ingredientes, sejam terapeuticamente ativos ou não, podem afetar a estabilidade das substâncias e das formas farmacêuticas.
 - (2) Fatores ambientais que podem reduzir a estabilidade incluem a exposição a temperaturas adversas, luz, umidade, oxigênio e dióxido de carbono.
 - (3) As características da forma farmacêutica que influenciam a estabilidade dos fármacos incluem tamanho de partícula (emulsões e suspensões), pH, composição do sistema solvente (água e polaridade global), compatibilidade de ânions e cátions, força iônica da solução, recipiente primário, aditivos químicos e ligação molecular entre fármacos e excipientes.
 - b. Para assegurar que produtos farmacêuticos estáveis e de qualidade sejam dispensados e usados, a USP recomenda que os farmacêuticos façam o seguinte (1):
 - (1) Verifiquem e obedeçam os prazos de validade, façam girar o estoque e usem os produtos mais antigos primeiro.
 - (2) Armazenem fármacos e medicamentos nas condições ambientais recomendadas.
 - (3) Observem os produtos para sinais de instabilidade.
 - (4) Manuseiem adequadamente os fármacos e medicamentos que requerem manipulação extemporânea.
 - (5) Acondicionem os produtos usando recipientes e tampas recomendados.
 - (6) Orientem os pacientes quanto a armazenamento, uso e descarte adequados dos medicamentos.
2. Os farmacêuticos compartilham a responsabilidade com os fabricantes quanto à estabilidade dos medicamentos industrializados e são estimulados a informar ao fabricante e à FDA qualquer problema com acondicionamento, rotulagem ou evidência de instabilidade desses produtos. O comunicado à FDA pode ser facilmente realizado no *site* da internet, www.fda.gov. A *home page* traz uma seleção de informações sobre problemas com produtos. O relato pode ser feito *online* ou pelo telefone ou por meio de um formulário que pode ser baixado, preenchido e enviado por fax para o FDA ou encaminhado como carta a cobrar. Desde outubro de 2008, o programa do FDA para relato de problemas com medicamentos é chamado de *MedWatch*, mas a agência muda ou reorganiza seus programas periodicamente, sendo mais seguro verificar as informações atualizadas no endereço eletrônico.
3. Enquanto a USP reconhece cinco tipos de estabilidade, este capítulo se concentra na estabilidade física e química, pois quando elas são mantidas, as outras também são. A estabilidade microbiológica é discutida nos capítulos anteriores (ver Capítulo 16, Conservantes antimicrobianos, e os capítulos da Parte VI, Formas farmacêuticas estéreis e sua preparação).
4. Na discussão a seguir, a estabilidade e a compatibilidade dos produtos industrializados e das preparações extemporâneas são discutidas, mas a ênfase é dada para os medicamentos manipulados pelo farmacêutico ou pelo técnico em farmácia.

D. Regulamentação da FDA quanto à estabilidade de medicamentos

1. A *International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* é um projeto único que reúne as autoridades regulatórias da Europa, do Japão, dos Estados Unidos e especialistas da indústria farmacêutica dessas três regiões para discutir os aspectos científicos e técnicos do registro de medicamentos. O objetivo é fazer recomendações sobre maneiras de obter maior harmonização na interpretação e na aplicação de diretrizes técnicas e exigências para registro de produtos, reduzindo, assim, a necessidade de duplicar os ensaios realizados durante a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos. Com base nesse contexto, o ICH desenvolveu vários manuais de orientação para testes de estabilidade de produtos farmacêuticos. As atividades do ICH são divididas em quatro categorias principais, uma para tudo que é relacionado à garantia da qualidade química e farmacêutica dos medicamentos. Nesta categoria, o ICH publicou seis manuais de recomendações relacionados à estabilidade dos produtos farmacêuticos. Estes manuais incluem:
 - a. *Stability Testing of New Drug Substances and Products* (2)
 - b. *Photostability Testing of New Drug Substances and Products* (3)
 - c. *Stability Testing for New Dosage Forms* (4)
2. O *Stability Testing for New Dosage Forms* é especialmente importante para o farmacêutico interessado em testes de estabilidade (4). Esse manual fornece recomendações sobre o que deve ser feito

em relação aos testes de estabilidade de novas formas farmacêuticas de fármacos conhecidos que já foram registrados. Uma nova forma farmacêutica é considerada um medicamento diferente que contém a mesma substância ativa de um medicamento aprovado. Isso inclui medicamentos para diferentes vias de administração (p. ex., oral e retal), novas funcionalidades e/ou sistemas de liberação (p. ex., comprimido de liberação imediata e de liberação modificada) e diferentes formas farmacêuticas para a mesma via de administração (p. ex., cápsula e comprimido, solução e suspensão).

III. ALTERAÇÕES FÍSICAS

A. A USP (1) define estabilidade física como a garantia de que o produto retém suas propriedades físicas originais, incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução e suspensibilidade, durante sua vida de prateleira.

B. Liquefação de ingredientes sólidos

1. Pós eflorescentes: contêm água de hidratação que pode ser liberada quando são triturados ou armazenados em um ambiente de baixa umidade relativa. A água liberada quando o fármaco ou a substância química é triturado pode tornar os pós úmidos ou pastosos. Se a água for liberada para a atmosfera por causa da baixa umidade relativa, o fármaco perde sua cristalinidade e se torna pulverulento. Além disso, se a água de hidratação é perdida, uma certa massa de pó resultante não conterá mais a mesma quantidade de fármaco.

a. Para exemplos de fármacos eflorescentes, ver Tabela 37.2.

b. As estratégias para manipulação desses pós incluem:

(1) Armazenar e dispensar os pós em recipientes fechados.

(2) A forma anidra do fármaco pode ser usada, em vez da forma hidratada; porém, tenha certeza de fazer as correções na dose. Por exemplo, o Sulfato de Sódio USP está disponível como decaidrato (sal de Glauber) com massa molecular de 322. A dose laxante do sulfato de sódio é 15 g. Caso a forma anidra seja usada (PM = 142), unicamente 6,6 g devem ser usados:

$$\frac{15 \text{ g Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}}{322 \text{ g/mol}} = \frac{x \text{ g Na}_2\text{SO}_4 \text{ anidra}}{142 \text{ g/mol}} ; x = 6,6 \text{ g Na}_2\text{SO}_4 \text{ anidra}$$

2. Fármacos ou substâncias químicas higroscópicos e deliquescentes: são sólidos que absorvem a umidade do ar. O termo deliquescente se refere a pós higroscópicos que podem absorver umidade suficiente para se dissolverem e formarem uma solução.

a. Para exemplos de fármacos higroscópicos ou deliquescentes, ver a Tabela 37.3.

b. As estratégias para manipular esses fármacos incluem:

(1) Armazenar e dispensar esses pós em recipientes fechados. Isso significa que pós dispensados como sachês ou como pós divididos devem ser acondicionados em plásticos ou papel alumínio, e os pacotes devem ser colocados em frascos herméticos. Isso é especialmente importante em climas úmidos.

(2) Para formulações sólidas manipuladas, um ingrediente inerte e pulverizado, que preferencialmente irá absorver a água, pode ser adicionado à formulação. Com frequência, existem outros pós na formulação que cumprem essa função. Caso não haja, um pó inerte e insolúvel em água (p. ex., não a lactose) pode ser acrescentado. O óxido de magnésio leve é utilizado algumas vezes para esse propósito, sendo aceito desde que a quantidade

Tabela 37.2 Pós eflorescentes

Acetato de morfina	Cocaína
Acetato de sódio	Codeína
Ácido cítrico	Fosfato de codeína
Alúmen	Fosfato de sódio
Bissulfato de quinina	Hidrato de terpina
Bromidrato de escopolamina	Lactato de cálcio
Bromidrato de quinina	Sulfato de atropina
Cafeína	Sulfato de codeína
Carbonato de sódio (deca-hidratado)	Sulfato de estricnina
Cloridrato de quinina	Sulfato ferroso

Tabela 37.3 Pós higroscópicos e deliquescentes

Acetato de potássio	Cloridrato de fisostigmina
Brometo de amônio	Cloridrato de hidrastina
Brometo de cálcio	Fenobarbital sódico
Brometo de lítio	Iodeto de amônio
Brometo de sódio	Iodeto de sódio
Bromidrato de fisostigmina	Nitrato de sódio
Bromidrato de hiosciamina	Pepsina
Citrato de potássio	Pilocarpina
Citrato férrico amoniacal	Sulfato de efedrina
Cloreto de amônio	Sulfato de fisostigmina
Cloreto de cálcio	Sulfato de hidrastina
Cloreto de zinco	Sulfato de hiosciamina

Reimpressa de King RE, ed. Dispensing of medications, 9ª ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 40.

necessária não provoque um efeito laxante terapêutico. Antes de adicionar outros ingredientes, consulte o médico. Se necessário, faça ajustes para manter a dose intencionada.

(3) Orientar o paciente a armazenar o produto ou a preparação no seu frasco hermético original e em ambiente com pouca umidade.

3. Misturas eutéticas de fármacos: uma mistura eutética é definida como duas ou mais substâncias que podem se liquefazer quando bem misturadas (como na trituração) à temperatura ambiente.

a. Sob certas condições, um pó “levemente úmido”, uma massa pastosa ou um líquido pode surgir quando dois fármacos ou substâncias químicas que são sólidas à temperatura ambiente são triturados juntos. Esse fenômeno interessante pode ser explicado com facilidade. Sabe-se que as impurezas presentes em substâncias químicas conferem pontos de fusão mais baixos e faixas de fusão menos estreitas do que aqueles das substâncias puras. (Lembre-se do laboratório de química orgânica quando você verificou a pureza de um composto ao medir seu ponto de fusão; um ponto de fusão claro e estreito indica um composto puro.) Se dois ou mais fármacos são triturados juntos, cada um pode agir como impureza para o outro, provocando uma redução mútua do ponto de fusão original de cada um. Quando os pontos de fusão dos compostos puros são baixos, o da mistura resultante pode ficar abaixo da temperatura ambiente, resultando na formação de um líquido ou uma pasta.

b. O quanto a liquefação ocorre ou não, assim como a composição do líquido ou da pasta, pode ser avaliado usando um diagrama de fases para a mistura específica de compostos. Para uma discussão mais detalhada sobre o assunto, consulte um livro de física para farmácia (5,6). Em geral, a liquefação depende de:

- (1) Temperatura ambiente no local.
- (2) Pontos de fusão originais das substâncias.
- (3) Proporções nas quais os produtos são misturadas.
- (4) Extensão e nível de pressão usados na trituração.
- (5) Presença de outros ingredientes que podem absorver qualquer líquido formado.

c. Para exemplos de fármacos que podem formar misturas eutéticas líquidas, ver a Tabela 37.4.

d. Existem alguns casos em que a formação de misturas eutéticas líquidas é desejada.

(1) O creme EMLA deve o seu sucesso como anestésico tópico, sendo eficaz na prevenção da dor ocasionada por picada de agulha na coleta de sangue, às altas concentrações de lidocaína e prilocaína obtidas pela formação da mistura eutética líquida desses dois componentes.

(2) Há certos sólidos que são estruturas cristalinas rígidas que não se reduzem a pó fino com a trituração direta. Uma etapa extra na manipulação, conhecida como *pulverização por intervenção* (descrita na Seção V.B.2 do Capítulo 25, Pós) é necessária para gerar partículas finas desse tipo de ingrediente. Entretanto, se outro componente na formulação produzir um líquido eutético com esse sólido cristalino, eles podem ser triturados juntos e o produto resultante pode ser adsorvido em um sólido inerte, conforme descrito anteriormente ou, se a formulação for um sistema disperso ou uma preparação semissólida, o líquido pode ser diretamente incorporado à formulação. Tal procedimento evita a necessidade da etapa de pulverização por intervenção. Esse método encontra-se ilustrado no Exemplo de Prescrição 25.2 e demonstrado no Material complementar *on-line*.



Tabela 37.4 Substâncias que se liquefazem quando misturadas

Acetanilida	Fenilsalicilato (Salol)
Ácido acetilsalicílico	Fenol
Ácido salicílico	Hidrato de cloral
Aminopirina	Lidocaína
Antipirina	Mentol
Benzocaína	Paracetamol
Betanaftol	Prilocaina
Cânfora	Resorcinol
Fenacetina (Acetofenetidina)	Timol

- e. Estratégias para a manipulação de fármacos que formam misturas eutéticas líquidas incluem:
- (1) Provocar a formação da mistura eutética e, então, adsorver o líquido sobre um sólido inerte, com alto ponto de fusão e finamente dividido. Isso é feito ao triturar juntos os fármacos que geram a mistura eutética para promover a formação do líquido; em seguida, um pó inerte é adicionado aos poucos com trituração para adsorver o líquido. (Como mencionado, o método está ilustrado no Exemplo de Prescrição 25.2.)
 - (a) Se for possível, um ingrediente já presente na formulação deve ser usado para sorver o líquido.
 - (b) Caso a formulação não tenha um pó para exercer essa função, um pó inerte pode ser adicionado. Foi relatado que o carbonato de magnésio é o agente de escolha, mas óxido de magnésio leve ou pesado, fosfato de cálcio, amido, talco e lactose também podem ser utilizados (5,7).
 - (2) Um método alternativo consiste em triturar à parte cada potencial formador de mistura eutética com um pó inerte, como um dos indicados anteriormente; então, os pós protegidos são misturados com uma leve espatulação.
 - (3) Quando você adicionar outros ingredientes, consulte o médico. Caso seja necessário, faça ajustes para manter a dose planejada.

C. Mudanças na forma do cristal

1. O estado mais encontrado na prática farmacêutica é o sólido. A maioria dos materiais farmacêuticos, ingredientes ativos ou excipientes encontra-se no estado sólido.
2. O estado sólido pode ser classificado em dois tipos principais de subfases com base na ordem de empacotamento molecular. Cristalino, na qual as moléculas são dispostas em um ordenamento, tanto de curto quanto de longo alcance, é provavelmente o mais bem conhecido. A forma amorfa ou vítrea, no entanto, apresenta apenas um ordenamento de curto alcance.
3. Fármacos cristalinos podem existir em diferentes estruturas no estado sólido, embora eles sejam idênticos nos estados líquido ou gasoso. Diferentes formas polimórficas da mesma substância exibirão diversas propriedades físicas, como pontos de fusão e velocidades de dissolução.
 - a. Exemplos incluem ampicilina, metilprednisolona, hidrocortisona, vários fármacos derivados da sulfa e barbituratos.
 - b. Como diferentes polimorfos podem gerar diferentes velocidades de dissolução, o seu uso em uma forma farmacêutica sólida pode afetar a biodisponibilidade do fármaco. Esse problema foi identificado pela indústria farmacêutica e é um dos motivos da realização de ensaios de bioequivalência, que visam a garantir um desempenho terapêutico equivalente de formas farmacêuticas produzidas por diferentes fabricantes.
 - c. O farmacêutico deve saber que polimorfos metaestáveis são algumas vezes usados na produção de formas farmacêuticas sólidas, para fornecer uma dissolução mais rápida e melhorar a biodisponibilidade. O emprego desses produtos na preparação de medicamentos pode resultar em reversão para o polimorfo que é mais estável, menos solúvel e menos disponível.
 - d. Uma substância farmacêutica comum, que é notória por causa dos problemas causados pelas reversões polimórficas, é a manteiga de cacau. Ela apresenta várias formas polimórficas, com pontos de fusão de 18, 24, 28 a 31 e 34°C. A manteiga de cacau é usada como base para preparar supositórios e deve ser fundida quando estes forem preparados por fusão. Essa técnica pode facilmente levar ao superaquecimento da base, e quando isso ocorre, ela se solidifica como um dos polimorfos de ponto de fusão mais baixo, que pode se fundir à

temperatura ambiente, ou os supositórios podem se liquefazer quando manuseados pelo paciente durante a inserção. Para evitar tais problemas, a manteiga de cacau deve ser fundida lenta e cuidadosamente, com a temperatura não excedendo 34°C. Esse caso está ilustrado no Exemplo 31.1, no Capítulo 31, Supositórios.

4. Pseudopolimorfos, como hidratos, solvatos e cocristais, também podem se formar quando o pó do fármaco é exposto a água, solvente ou outros excipientes durante o processamento. O caso dos hidratos ou solvatos pode ser mais complexo. Comparados aos solvatos e cocristais, os hidratos exercem um papel muito mais importante no desenvolvimento de medicamentos. Um levantamento feito em 1999 indicou que mais de 90 hidratos foram incluídos nas monografias da USP (8). Um levantamento semelhante, realizado com os compostos da Farmacopeia Europeia, indicou que aproximadamente 29% dos 808 compostos orgânicos podem formar hidratos (9).
5. O estado amorfo, também chamado de *vítreo*, tem várias aplicações importantes, e muitos estudos têm sido dedicados a esses sólidos. Entretanto, a elucidação estrutural dos materiais amorfos ainda é incompleta. O estado vítreo é formado com resfriamento rápido, rápida evaporação dos solventes, liofilização, condensação a vapor, estresse mecânico, etc. Embora essas rotas sejam diferentes, todas evitam cineticamente a cristalização (exceto por estresse mecânico) e mantêm as moléculas nas coordenações como se elas estivessem no estado líquido. Os sólidos amorfos são termodinamicamente menos estáveis que os cristalinos.

D. Precipitação a partir da solução

1. Princípios gerais

- a. Conforme foi afirmado no início deste capítulo, a precipitação não intencional de um ingrediente ativo ou excipiente da solução pode ser um grande perigo nas soluções farmacêuticas.
 - (1) No caso das soluções orais ou tópicas, se um ingrediente ativo precipita, geralmente as partículas sedimentam no fundo do recipiente, fazendo com que as doses iniciais retiradas sejam menores, e as últimas, maiores. Isso pode resultar no fracasso da terapia ou em toxicidade.
 - (2) Com as soluções intravenosas, o perigo de precipitação pode ser até maior, pois partículas insolúveis podem se alojar e bloquear os capilares, resultando em graves consequências e até mesmo a morte.
- b. Os fatores que podem provocar a precipitação são discutidos posteriormente, mas deve-se ter em mente que as soluções farmacêuticas são complexas e prever esse tipo de instabilidade quase nunca é fácil. Vários relatos em artigos têm destacado que na interpretação dos estudos de compatibilidade envolvendo precipitação, todas as condições do estudo são relevantes e podem afetar o resultado (10).
- c. Ao interpretar relatos de compatibilidade, é importante observar: (i) os fabricantes dos fármacos, (ii) as suas concentrações, (iii) a solução base ou diluente e seus fabricantes, (iv) a ordem de mistura, (v) o tempo envolvido no preparo, (vi) a temperatura e (vii) os métodos usados nos ensaios. Mudanças em qualquer um desses fatores podem alterar os resultados. Dois exemplos:
 - (1) Foi relatado que soluções injetáveis de cloridrato de dopamina (12,8 mg/mL) e furosemida (5 mg/mL) são compatíveis quando misturadas como soluções IV. Mais tarde, foi observado que ao combinar soluções desses fármacos em um sistema de infusão em Y, um precipitado é formado. Foi posteriormente verificado que uma das soluções de fármaco era de um fabricante diferente, que usou outro sistema tampão, o qual resultou na alteração do pH (10).
 - (2) Em um estudo sobre a compatibilidade física de vários pares de soluções de fármacos, foi descoberto que, enquanto certas associações eram sempre compatíveis e outras eram sempre incompatíveis, em alguns casos, a compatibilidade dependia da ordem de mistura das soluções; para algumas associações, o tempo após a mistura era um fator importante (ensaios no tempo inicial e após 1 e 3 horas foram realizados) (11).

2. Efeitos do solvente: quando um fármaco é dissolvido em um solvente e um segundo solvente no qual ele é pouco solúvel é adicionado, o fármaco pode precipitar.

a. Exemplos típicos de efeitos do solvente:

Administração tópica: quando a água ou uma solução aquosa é adicionada a uma solução alcoólica de ácido salicílico, a precipitação pode ocorrer. (A solubilidade do ácido salicílico é 1 g em 2,7 mL de álcool, mas apenas 1 g em 460 mL de água.)

Via oral: quando uma solução oral ou um xarope é adicionado ao Elixir de Fenobarbital, a precipitação pode ocorrer. Ver o Exemplo 37.6 para informações sobre a solubilidade do fenobarbital em vários solventes.

Injetáveis: a digoxina tem solubilidade de 0,08 mg/mL em água. A injeção de digoxina está disponível em um sistema cossolvente, contendo 40% de propilenoglicol

e 10% de etanol. Se ela for diluída com uma solução aquosa injetável, estará sujeita à precipitação.

Exemplo 37.1

Outro fármaco com problemas similares é o diazepam. O diazepam injetável tem a seguinte formulação (12):

Diazepam 5 mg/mL
 Propilenoglicol 40%
 Etanol 10%
 Ácido Benzoico / Benzoato de sódio 5%
 Álcool Benzílico 1,5%
 Água qsp pH = 6,4 – 6,9

Observe os dados na Tabela 37.5 e veja os seguintes resultados se a solução de Diazepam injetável for diluída com uma solução aquosa injetável, como Dextrose 5% em Água. Em cada caso, 1 mL da solução de diazepam injetável (i.e., 5 mg do fármaco) foi usado.

- Diluição 50:50: 1 mL da solução de Diazepam injetável e 1 mL de Dextrose 5% em Água (i.e., 50% do original), uma solução de concentração de 5 mg/2 mL = 2,5 mg/mL é obtida, que é > 0,41 mg/mL; como consequência, precipitação.
- Diluição 1:10: 1 mL da solução de Diazepam injetável e 9 mL Dextrose 5% em Água (i.e., 10% do original), uma solução de concentração de 5 mg/10mL = 0,5 mg/mL é obtida, que é > 0,072 mg/mL, como consequência, precipitação.
- Diluição 1:100: 1 mL da solução de Diazepam injetável e 99 mL de Dextrose 5% em Água: 5 mg/100 mL = 0,05 mg/mL, que é aproximadamente igual a 0,056 mg/mL, perto do limite de solubilidade.

- b. Geralmente, o problema ocorre quando a água é adicionada a uma solução etanólica de um fármaco que é pouco solúvel. O inverso também pode ocorrer. Por exemplo, o fosfato de codeína é muito solúvel em água, mas não é muito solúvel em etanol. Se etanol for adicionado a uma solução aquosa de fosfato de codeína, o fármaco pode precipitar. É por isso que os xaropes para tosse que contêm uma grande quantidade de álcool para solubilizar outros ingredientes insolúveis em água contêm a codeína base, em vez do fosfato de codeína.
- c. Lembre-se de que a relação útil (apesar de ser aproximada) entre a solubilidade e a fração volumétrica de solvente é logarítmica, e não linear.

$$\log S_T = f_{v_{\text{água}}} \log S_{\text{água}} + f_{v_{\text{sol}}} \log S_{\text{sol}}$$

em que:

S_T = solubilidade total do fármaco ou produto químico
 $f_{v_{\text{água}}}$ = fração volumétrica de água
 $S_{\text{água}}$ = solubilidade do fármaco ou produto químico na água
 $f_{v_{\text{sol}}}$ = fração volumétrica do outro solvente
 S_{sol} = solubilidade do fármaco ou produto químico no outro solvente

Tabela 37.5

Solubilidade do diazepam em diferentes diluições do solvente da formulação original, em água, em solução de dextrose 5% e em solução salina

Solvente	Solubilidade (mg/mL)
100% do original	5,2
80% do original	1,6
50% do original	0,41
20% do original	0,11
10% do original	0,072
Água	0,053
Solução de dextrose 5%	0,056
Solução salina	0,045

Exemplo 37.2

A preparação de uma solução de paracetamol com concentração de 325 mg/5 mL é desejada. O farmacêutico encontra a seguinte informação sobre solubilidade para esse fármaco no *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*: 1 g/70 mL de água; 1 g/10 mL de etanol (13).

1. Expresse a solubilidade total (S_T) e a solubilidade em água ($S_{\text{água}}$) e em etanol (S_{et}) em unidades usuais (p. ex., mg/mL):

$$S_T = 325 \text{ mg}/5 \text{ mL} = 65 \text{ mg/mL}$$

$$S_{\text{água}} = 1 \text{ g}/70 \text{ mL} = 1.000 \text{ mg}/70 \text{ mL} = 14,3 \text{ mg/mL}$$

$$S_{\text{et}} = 1 \text{ g}/10 \text{ mL} = 1.000 \text{ mg}/10 \text{ mL} = 100 \text{ mg/mL}$$

2. Lembre-se de que a soma das frações volumétricas = 1

Portanto, $f_{v_{\text{água}}} + f_{v_{\text{et}}} = 1$; e $f_{v_{\text{et}}} = 1 - f_{v_{\text{água}}}$

3. Substituindo na equação log de solubilidade supracitada e resolvendo para $f_{v_{\text{água}}}$:

$$\log 65 = (1 - f_{v_{\text{água}}}) \log 100 + f_{v_{\text{água}}} \log 14,3$$

$$1,813 = (1 - f_{v_{\text{água}}}) (2) + f_{v_{\text{água}}} (1,155)$$

$$1,813 = 2 - 2f_{v_{\text{água}}} + 1,155f_{v_{\text{água}}}$$

$$0,845f_{v_{\text{água}}} = 0,187$$

$$f_{v_{\text{água}}} = 0,187/0,845 = 0,22, \text{ ou } 22\% \text{ de água e } 78\% \text{ de etanol}$$

Lembre-se de que esta equação é para sistemas puros contendo o fármaco e um sistema cossolvente e que o resultado é apenas uma estimativa. Nas formulações, existem outros ingredientes presentes, como edulcorantes, flavorizantes e outros ingredientes ativos e excipientes. Esses fatores alteram as condições e os resultados. O uso da equação está ilustrado no Exemplo de Prescrição 27.5, no Capítulo 27, Soluções.

d. Estratégias de manipulação quando adicionar outros solventes à solução

- (1) Para manter uma solução verdadeira, tenha certeza de usar um sistema solvente adequado.

(a) Para solubilidades, consulte referências adequadas como *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* ou *The Merck Index*. Se for necessário, você pode calcular as proporções aproximadas dos solventes necessários empregando a equação log da solubilidade fornecida anteriormente.

(b) Caso seja preciso preparar uma diluição aquosa de uma solução injetável que contém um fármaco em um sistema cossolvente, siga as instruções do fabricante na bula do produto ou as recomendações de uma referência como *Trissel's Handbook of Injectable Drugs*. Por exemplo, um fabricante de solução de digoxina injetável recomenda que ela seja diluída com pelo menos quatro vezes o seu volume de Água Estéril para Injeção ou equivalente.

(c) Se a informação não estiver disponível, faça uma diluição razoável e observe a solução por algum tempo ou dilua o produto de modo que a concentração final do fármaco esteja abaixo da concentração de saturação. Em todos os casos, observe a solução e tenha certeza de dar tempo suficiente para redissolução se ocorrer precipitação.

(d) Reduza a concentração do fármaco de modo que ele seja solúvel no sistema solvente. Para medicamentos de uso sistêmico, lembre-se de que, ao alterar a concentração do(s) ingrediente(s) ativo(s) na preparação, você deve mudar o volume de dose administrada para fornecer a mesma quantidade de fármaco.

- (2) Para produtos de uso oral ou tópico, você pode preparar uma suspensão. Nesse caso, o emprego de um agente suspensor pode ser requerido. Lembre-se de que a colocação da advertência "agite bem" no rótulo do produto é necessária, no caso de sistemas dispersos.

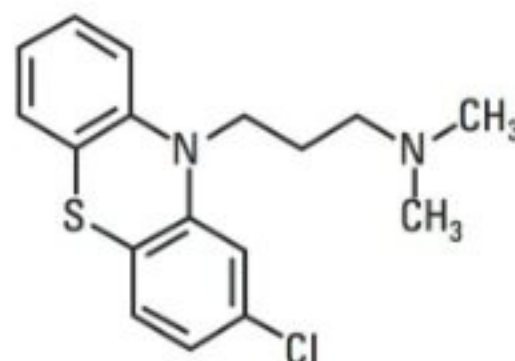
- (3) Caso faça uma alteração substancial na formulação, você deve primeiro consultar o médico.

3. **Efeitos do pH:** a maioria dos fármacos são eletrólitos fracos (ácidos ou bases fracas), e seu grau de ionização (i.e., a concentração relativa do fármaco na sua forma de sal [carregada] versus sua forma neutra [não carregada]) depende do pH da solução. Quando existe uma grande diferença nas solubilidades das duas formas, como geralmente ocorre, um problema pode surgir ao alterar o pH da solução. Isso pode acontecer quando soluções de fármacos com diferentes pHs são misturadas ou quando um produto que gera pH diferente é adicionado à solução original.

Exemplo 37.3

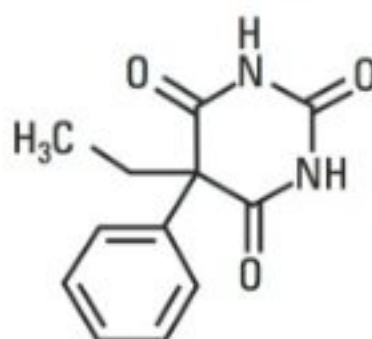
Os dois compostos apresentados aqui são exemplos de fármacos que são eletrólitos fracos: a clorpromazina é uma base fraca neutra e o fenobarbital é um ácido fraco neutro. As soluções desses e de outros fármacos semelhantes são frequentemente administradas por injeção em que a precipitação do fármaco poderia ser perigosa e até fatal.

1. Clorpromazina HCl (forma sal protonada): Solubilidade 1 g/2,5 mL de água
Clorpromazina base (forma neutra não carregada): insolúvel em água



A estrutura química mostra a forma de base neutra livre (insolúvel em água) do fármaco; a forma de sal cloridrato tem um próton (H^+) no nitrogênio da amina, fornecendo uma molécula com carga positiva, solúvel em água. Assim, aqui tem um fármaco com alta solubilidade aquosa, quando encontrado na forma de sal, e baixa solubilidade aquosa, quando encontrado na forma de base livre. Se você tem uma solução aquosa de Clorpromazina HCl (p. ex., Injeção de Clorpromazina HCl, pH = 3–5) e precisa aumentar o seu pH, parte da forma sal do fármaco será convertida para a forma neutra. Se a concentração da forma neutra exceder sua solubilidade em água, ocorrerá precipitação.

2. Fenobarbital Na (forma sal): 1 g/mL de água
Fenobarbital (forma ácida neutra): 1 g/1.000 mL de água



Esta estrutura química mostra a forma de ácido neutro livre (insolúvel em água) do fármaco; a forma de sal sódico é um composto iônico solúvel em água com um íon Na^+ no lugar de um dos hidrogênios amida. Mais uma vez, aqui temos um fármaco com alta solubilidade, quando encontrado na forma de sal, e baixa solubilidade, quando encontrado na forma neutra; mas nesse caso tem-se o tipo oposto de sal – o sal de um ácido fraco, em vez do sal de uma base fraca. Nesse caso, se você tem uma solução aquosa de fenobarbital Na (p. ex., Injeção de Fenobarbital Na, pH = 9,2–10,2) e precisa reduzir o seu pH, parte da forma sal do fármaco será convertida para a forma ácida neutra. Se a concentração do fenobarbital ácido exceder sua solubilidade em água, ocorrerá precipitação.

Quando trabalhar com fármacos deste tipo, é muito importante determinar o potencial para problemas caso precise misturar, diluir ou manipulá-los. Para fazer isso, você precisa procurar informações sobre o fármaco, usar seu conhecimento de química e, em alguns casos, fazer alguns cálculos. Considere as seguintes etapas nesse processo.

- a. **Verifique as solubilidades de todos os fármacos nos solventes envolvidos** (i.e., as solubilidades das formas de sal e livre no solvente ou sistema solvente desejado).
 - (1) Mesmo que você tenha muita experiência com fármacos e suas solubilidades, esse dado não é sempre intuitivo; de fato, isso pode ser uma surpresa. Por exemplo, codeína e morfina têm estruturas químicas que são muito similares, no entanto, a codeína base tem uma solubilidade aquosa de 1 g/120 mL, enquanto a solubilidade aquosa da morfina base é de 1 g/5.000 mL.
 - (2) Algumas vezes, as formas sal e livre são solúveis em água e em outros solventes farmacêuticos, como o etanol. Se esse for o caso, a precipitação não será um problema com a alteração do pH ou do sistema solvente. Por exemplo, efedrina base e o cloridrato de efedrina são solúveis em água e etanol.
 - (3) O sistema solvente utilizado é importante. Nos exemplos da clorpromazina e do fenobarbital, existe uma boa possibilidade de precipitação se o pH for alterado para um valor desfavorável. Entretanto, se o sistema solvente contém etanol suficiente, a precipitação

pode não ocorrer – mesmo com a alteração do pH –, caso a forma neutra seja suficientemente solúvel no sistema cossolvente etanol-água.

- b. Determine o tipo de sal do fármaco.** O fármaco em solução é o sal de um ácido fraco ou de uma base fraca? Em soluções aquosas, a precipitação ocorre quando a forma sal é convertida na forma neutra pela alteração no pH (i.e., ao aumentar o pH para os sais de bases fracas ou ao reduzir o pH para sais de ácidos fracos). Você precisa saber qual o tipo de sal do fármaco para saber se uma mudança no pH será problemática ou não. Como o procedimento para a sua determinação pode ser difícil, uma breve discussão sobre o assunto com dicas úteis, é fornecida na Figura 37.1. Para uma discussão mais detalhada desse tópico, você pode consultar o livro *Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An Introduction for Students of Pharmacy* (14).
- c. Estime o pH resultante da solução.** Isso pode ser feito ao consultar uma referência adequada ou pela medida do pH.
- (1) Se você adicionar uma substância química pura, verifique a monografia em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* ou em *The Merck Index*, para o pH de uma solução aquosa desse composto.
 - (2) Caso você adicione uma solução industrializada, a bula do produto ou uma referência, como *Trissel's Handbook of Injectable Drugs*, oferece informações úteis. Soluções farmacêuticas são geralmente tamponadas por questões de estabilidade ou solubilidade, e o pH de suas soluções é diferente daquele em que apenas o fármaco puro está presente na solução.
 - (3) É útil conhecer exemplos de classes de fármacos bastante usadas que têm pHs ácidos ou básicos. Isso é especialmente válido para farmacêuticos e técnicos de farmácia que trabalham com misturas IV. As listas a seguir fornecem alguns exemplos de soluções injetáveis de fármacos que possuem pHs ácidos e básicos:

Soluções de fármacos que possuem pHs ácidos

Fenotiazinas
 Cloridrato de tetraciclina
 Ácido Ascórbico
 Glicopirrolato
 Bitartarato de metaraminol
 Sulfato de Morfina

Soluções de fármacos que possuem pHs básicos

Fenitoína sódica
 Aminofilina
 Bicarbonato de Sódio
 Barbituratos sódicos

- (4) Embora você deva ter cuidado ao adicionar qualquer veículo ou diluente que possa afetar o pH, saiba que a capacidade de tamponamento é importante. A maioria dos fármacos e soluções possui uma capacidade tamponante suficientemente grande para superar os efeitos da adição de um veículo neutro não tamponado ou de uma solução parenteral de grande volume. Quantidades relativas podem ser críticas. O lactobionato de eritromicina IV é um bom exemplo de produto cuja solubilidade é muito sensível a ambos pH e concentração, quando um diluente estéril é adicionado para reconstituição.
 - (5) O pH resultante da solução resultante pode ser verificado usando papel, fitas de pH ou um pHmetro.
- d. Calcule o pH de precipitação.** Parece que, se existe um problema, você pode calcular o pH de precipitação para o fármaco ou fármacos envolvidos. Procure primeiro o(s) $pK_a(s)$ do(s) fármaco(s) em análise. A seção de Apêndices do Material complementar *on-line* tem uma extensa lista de valores de pK_a s para fármacos e substâncias químicas. Outras referências úteis incluem livros de química farmacêutica, como *Trissel's Stability of Compounded Formulations* e *The Merck Index*. Utilize essas informações para calcular o pH de precipitação com as equações fornecidas aqui. Compare o valor de pH limitante calculado com o valor estimado conforme item **c**.

- (1) Para sais de bases fracas, use:

$$pK_a = pH - \log\left(\frac{S_o}{S_T - S_o}\right)$$

- (2) Para sais de ácidos fracos, utilize:

$$pK_a = pH - \log\left(\frac{S_T - S_o}{S_o}\right)$$

Primeiro, considere alguns conceitos errôneos sobre a determinação do caráter ácido-base dos compostos orgânicos.

Conceito errado #1: Se uma solução de um fármaco apresentar pH menor que 7, o fármaco deve ser um ácido fraco neutro, e se a solução estiver acima de 7, o fármaco deve ser uma base fraca neutra.

Fato: Você não pode dizer se o fármaco em questão é um ácido ou base fraca neutra a partir do pH das suas soluções.

1. É verdade que quando um composto puro é dissolvido em água, se ele for um ácido fraco neutro, a solução apresentará pH abaixo de 7, e uma base fraca neutra vai gerar um valor de pH acima de 7. Entretanto, espécies neutras frequentemente exibem limitada solubilidade em água; assim, geralmente a forma sal é dissolvida, e o pH de uma solução do sal varia com o composto.

Os exemplos de alguns compostos e seus sais com valores de pH de suas soluções são fornecidos aqui.

Observe a variabilidade.

Ácido Benzoico, ácido fraco neutro, pH 2,8.

Forma sal, benzoato de Sódio, pH em torno de 8.

Ácido Salicílico, ácido fraco neutro, pH 2,4.

Forma sal, Salicilato de Sódio, pH entre 5–6.

Fenol, ácido fraco neutro, pH de aproximadamente 6.

Clorpromazina, base fraca neutra com reação alcalina.

Forma sal, cloridrato de clorpromazina, pH em torno de 4,0–5,5.

2. A maioria das soluções industrializadas, como as soluções injetáveis, tem seu pH ajustado (p. ex., com tampões) em valores para a máxima solubilidade e/ou estabilidade do fármaco.

Exemplos:

Injeção de Cimetidina USP, que é Cloridrato de Cimetidina em Água para Injeção, tem um pH de 3,8–6,0; a cimetidina é uma base fraca neutra.

Injeção de Glicopirrolato USP tem um pH entre 2,0–3,0; o glicopirrolato não é ácido nem base, é um composto de amônio quaternário.

Injeção de Pentobarbital Sódico USP tem pH entre 9,0–10,5; o pentobarbital é um ácido fraco neutro.

Conceito errado #2: se um fármaco tem um pK_a , ele deve ser um ácido neutro fraco porque os pK_b s estão relacionados com bases fracas neutras.

Fato: Os valores de pK para ácidos fracos e bases fracas neutros são geralmente indicados como pK_a s. O valor de pK_b citado para uma base fraca neutra é realmente o valor pK para a forma de ácido conjugado da base. A relação para os pares de ácido-base conjugados, é:

$$pK_w = pK_a + pK_b$$

Além disso, não se pode dizer pelo valor do pK_a se o composto é um ácido fraco ou uma base fraca.

O seguinte é verdadeiro:

1. Para ácidos fracos neutros, à medida que o pK_a reduz, a força do ácido aumenta.
2. Para bases fracas neutras, à medida que o pK_b reduz (e o pK_a da forma ácida conjugada se eleva), a força da base aumenta.

Exemplos:

Ácidos fracos neutros: os ácidos carboxílicos têm pK_a s na faixa de 2–6 e são ácidos relativamente mais fortes que os fenóis com pK_a s na faixa de 7–11 e tióis com pK_a s na faixa de 7–10.

Bases fracas neutras: as aminas alifáticas têm pK_a s na faixa de 8–11 (i.e., o pK_a da sua forma ácida conjugada) e são bases relativamente mais fortes que as aminas aromáticas com pK_a s na faixa de 4–7.

Você não pode tirar nenhuma conclusão a partir do valor de um pK_a , exceto se souber, usando outra evidência (como a estrutura química), que o composto em questão é um ácido fraco ou uma base fraca.

Figura 37.1 Como determinar se um fármaco é um ácido fraco ou uma base fraca. (*Continua*)

Conceito errado #3: Visto que o HCl, H₂SO₄, HNO₃, ácido acético, etc., são todos ácidos, os sais cloridratos, sulfatos, nitratos, acetatos, etc., devem ser sais de ácidos fracos neutros.

Fato: Normalmente, o contrário é verdadeiro, compostos que são cloridratos, sulfatos, nitratos, etc., são os sais de bases fracas, pois os sais são formados a partir da reação de um ácido e uma base.

Como saber se um composto é uma base ou ácido fraco?

1. Existem alguns grupos funcionais que são rapidamente reconhecidos como desprovidos de propriedades ácidas ou básicas quando presentes em solução aquosa. Os exemplos incluem alcoóis (R-OH) e polióis (p. ex., açúcares), éteres (ROR'), ésteres (RCOOR'), aldeídos (RCHO), cetonas (RCOR') e amidas (RCONH₂).
2. Existem outros grupos funcionais que reconhecemos como ácidos ou possuem algum caráter ácido. Exemplos incluem ácidos carboxílicos (RCOOH), ácidos sulfônicos (RSO₃H), fenóis (ArOH), tióis (RSH) e imidas (RCONHCOR').
3. Existem alguns grupos funcionais que reconhecemos como bases ou possuem algum caráter básico. Os exemplos incluem aminas alifáticas (R-NH₂), e aminas aromáticas (ArNH₂ ou nitrogênio como parte da estrutura do anel aromático).
4. Ainda, como as moléculas dos fármacos são estruturas complexas, é difícil olhar para a sua estrutura e reconhecer se é um ácido fraco, uma base fraca ou nenhum dos dois. Quando isso ocorre, uma dica simples consiste em verificar o nome do seu sal e usar essa informação para fazer a determinação.

Lembre-se de que na formação do sal, um ácido e uma base são combinados; assim, considere o seguinte:

Ácido	+	Base	=	Sal
Ácidos Minerais	+	Bases Fracas	=	Sal da base fraca
HCl		Ranitidina		Cloridrato de ranitidina
HBr		Homatropina		Bromidrato de homatropina
H ₂ SO ₄		Morfina		Sulfato de Morfina
HNO ₃		Pilocarpina		Nitrato de Pilocarpina
H ₃ PO ₄		Codeína		Fosfato de Codeína
Ácidos Orgânicos				
Ácido Málico		Clorfeniramina		Maleato de Clorfeniramina
Ácido Cítrico		Clomifeno		Citrato de Clomifeno
Ácidos Fracos	+	Bases de Hidróxido	=	Sal de ácido fraco
Fenobarbital		NaOH		Fenobarbital Sódico
Ácido Clavulânico		KOH		Clavulanato Potássico
Ácido Sacárico		Ca(OH) ₂		Sacarato de Cálcio

Como pode ser observado, para os sais de ácidos minerais e orgânicos, o composto ativo parente é uma base fraca e para os sais de base hidróxido, composto ativo parente é um ácido fraco. Portanto, quando você encontrar um fármaco que tem como seu sal um sódio, potássio, cálcio ou magnésio, é provável que ele próprio seja um ácido fraco. Similarmente, para um sal que é um cloridrato, sulfato, fosfato, maleato, tartarato, etc., é provável que o composto parente seja uma base fraca. Existem três exceções notáveis; assim, na determinação final, a estrutura química do fármaco deve ser conhecida. Em cada um dos casos mostrados a seguir, os fármacos não são ácidos fracos nem bases fracas e não estão sujeitos à precipitação de uma forma neutra pela mudança no pH.

1. Em alguns casos, um composto ativo é combinado com um ácido orgânico para gerar um éster em vez de um sal. Os exemplos seriam acetato de desoxicortisona, propionato de clobetasol e estearato de eritromicina.
2. Para alguns haletos, o composto resultante é um composto de amônio quaternário, ou seja, moléculas que contêm um nitrogênio ligado covalentemente a quatro grupos R, sem próton dissociável. Dois exemplos são cloreto de benzalcônio e brometo de demecário.
3. Certos compostos, como laurilsulfato de sódio, são sais de ácidos fortes e bases fortes e não são sensíveis a alterações no pH.

Figura 37.1 Como determinar se um fármaco é um ácido fraco ou uma base fraca. (Continuação)

em que:

pK_a = o pK_a do fármaco (forma de ácido conjugado)

S_T = a concentração final total do fármaco na solução

S_o = a solubilidade da forma livre neutra do fármaco

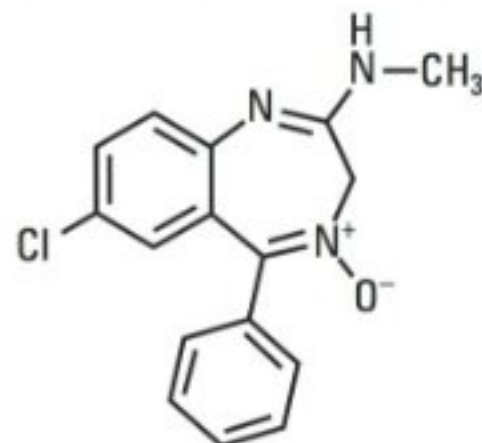
pH = o limite de pH além do qual a precipitação ocorrerá para um dado valor de S_T (i.e., a precipitação ocorre em valores de pH mais baixos que esse limite para os ácidos fracos, mas em valores de pH mais altos para as bases fracas)

- (3) Ao usar essas equações, note que, enquanto as concentrações supracitadas devam ser expressas em unidades molares, para fins de estimativa, relações de massa/volume, como mg/mL ou % (m/v), são frequentemente usadas na manipulação. Se estimativas mais exatas forem necessárias, quantidades molares devem ser empregadas.
- (4) Note também que, enquanto o pH da precipitação depende de três fatores, dois deles, o pK_a do fármaco e a solubilidade da forma livre (S_o), são propriedades do fármaco e não pode ser alteradas (em um dado solvente).
- (5) O terceiro fator, a concentração final desejada do fármaco (S_T), varia dependendo do caso. É importante estar ciente disso quando usar referências como o *Handbook of Injectable Drugs*. Note que a relação C/I (compatibilidade/incompatibilidade) nessa referência é dada para uma concentração de fármaco em particular e para um dado veículo. Se essas condições forem alteradas, pode ou não ocorrer um problema. Além disso, ao usar tais relações, você pode pensar que uma concentração elevada, como 500 mg/L, exiba compatibilidade, e, com certeza, uma concentração menor e mais diluída deva ser aceitável. Nem sempre isso é verdade. As injeções geralmente contêm tampões e algumas vezes pequenos volumes de soluções não têm capacidade tamponante suficiente para manter o pH em um nível desejado para a manter a solubilidade quando outro fármaco ou solução é adicionado.

Exemplo 37.4

Em que faixa de pH é possível preparar uma solução aquosa de clordiazepóxido com concentração de 10 mg/5mL?

1. A solubilidade do clordiazepóxido (base livre) é 1 g em > 10.000 mL de água, ou seja, S_o . O cloridrato de clordiazepóxido é muito solúvel em água – 1 g/10 mL.
2. O clordiazepóxido tem a estrutura química apresentada aqui:



Este fármaco é uma base fraca neutra. A forma sal solúvel em água é o cloridrato de clordiazepóxido, com um próton adicional no nitrogênio da amina.

3. A partir da literatura, $pK_a = 4,6$.
4. Expresse a solubilidade total desejada (S_T) e a solubilidade limite da base livre (S_o) em unidades usuais (p. ex., porcentagem):

$$S_T = 10 \text{ mg}/5 \text{ mL} = 200 \text{ mg}/100 \text{ mL} = 0,2 \text{ g}/100 \text{ mL} = 0,2\%$$

$$S_o = 1 \text{ g}/10.000 \text{ mL} = 0,01 \text{ g}/100 \text{ mL} = 0,01\%$$

5. Usando a equação para bases fracas, calcule o pH em que ocorre precipitação:

$$pK_a = pH - \log \left(\frac{S_o}{S_T - S_o} \right)$$

$$pH = 4,6 + \log \left(\frac{0,01}{0,2 - 0,01} \right) = 4,6 + \log \left(\frac{0,01}{0,19} \right)$$

$$pH = 4,6 + \log 0,0526$$

$$pH = 4,6 - 1,279 = 3,3$$

Portanto, o fármaco é solúvel na concentração desejada em qualquer pH **abaixo** de 3,3; acima deste ocorrerá precipitação.

Você pode confirmar esse resultado consultando a monografia da solução injetável de cloridrato de clordiazepóxido no *Handbook of Injectable Drugs*. Na monografia, a concentração desejada do fármaco é maior (5%) e os formuladores do produto injetável associam o uso de um pH baixo (2,5–3,5) e de um sistema solvente constituído de água e propilenoglicol para solubilizar o fármaco (15).

e. Possíveis estratégias para a manipulação de soluções de eletrólitos fracos

- (1) Se possível, controle o pH a um nível desejável. Embora isso pareça simples, na prática, pode ser mais difícil. Por exemplo, a maioria dos veículos para soluções orais exibe valores de pH na faixa ácida; portanto, se você quiser preparar uma solução oral de um fármaco que é um ácido fraco neutro (p. ex., fenobarbital), poderá ter problemas. Uma possibilidade consiste em adicionar um agente para ajuste do pH ou um tampão. Isso é discutido no Capítulo 18, Tampões e agentes de ajuste do pH.
- (2) Mantenha as soluções de fármacos com pHs incompatíveis separadas.
 - (a) Para injeções IM, retire as soluções em seringas separadas e administre em locais diferentes.
 - (b) Para injeções IV, administre em tempos diferentes e lave a linha IV entre as adições de soluções de fármacos incompatíveis. Em alguns casos, pode ser usado um cateter com mais de um lúmen.
- (3) Nas soluções de uso oral ou tópico, um sistema cossolvente pode ser usado se houver um solvente orgânico adequado para manter a forma livre do fármaco em solução.



Exemplo 37.5

Conforme demonstrado no Exemplo 37.3, o sal sódico de fenobarbital é solúvel em água, mas o ácido livre neutro é muito pouco solúvel em água. Se você dissolver a forma sal na água e então acrescentar um veículo que apresente pH baixo, a forma de ácido livre precipitará. É o caso de muitos xaropes flavorizados, pois seus pHs encontram-se na faixa de 2,5–4,5. O etanol pode ser adicionado como um cossolvente para manter o ácido livre em solução. A Tabela 37.6 mostra a porcentagem de etanol necessária para manter a solubilidade de diferentes concentrações de fenobarbital em várias faixas de pH (16). Considere a seguinte prescrição:

Fenobarbital 15 mg/5 mL
Elixir Flavorizado qsp 100 mL

A farmácia tem Álcool USP disponível e xarope de laranja, flavorizado e adoçado, que não contém álcool e apresenta pH 3. Usando a informação da Tabela 37.6, calcule a quantidade de Álcool USP necessária nessa formulação para manter o fenobarbital em solução.

1. Observe que as concentrações de fenobarbital na tabela são fornecidas como m/v (%), por isso, primeiro converta a concentração do fenobarbital de 15 mg/5 mL para m/v (%):

$$\frac{0,015 \text{ g de fenobarbital}}{5 \text{ mL de solução}} = \frac{x \text{ g de fenobarbital}}{100 \text{ mL de solução}}; x = 0,3 \text{ g/100 mL} = 0,3 \%$$

2. Na Tabela 37.6, verifique na coluna de pH de 2–6 (o pH de nosso veículo é 3) e encontre a concentração mais próxima de 0,3%. A tabela mostra um pH entre 2–6; uma solução de fenobarbital a 0,27% requer 20% de etanol para manter o fármaco em solução, logo, é necessário aproximadamente 20% de etanol para manter a solubilidade de nossa solução de fenobarbital 0,3%.
3. Calcule a quantidade de álcool (i.e., C₂H₅OH) necessária para a preparação:

$$20\% \times 100 \text{ mL} = 20 \text{ mL}$$

4. O álcool USP contém 95% de etanol. Calcule o volume em mL de Álcool USP que fornecerá 20 mL de C₂H₅OH:

$$\frac{95 \text{ mL de C}_2\text{H}_5\text{OH}}{100 \text{ mL de Álcool USP}} = \frac{20 \text{ mL de C}_2\text{H}_5\text{OH}}{x \text{ mL de Álcool USP}}; x = 21 \text{ mL de Álcool USP}$$

5. Dissolva o fenobarbital (300 mg para 100 mL de preparação) em 21 mL de Álcool USP e adicione quantidade suficiente de xarope de laranja para fazer 100 mL.

A quantidade de etanol necessária pode ser reduzida pelo uso de um terceiro cossolvente, como glicerina ou propilenoglicol. Observe, na Tabela 37.7, que a concentração de etanol pode ser reduzida a 10% ao acrescentar 20% de glicerina (17). Isso é muito útil na preparação de soluções para pacientes pediátricos, para os quais o teor de etanol deve ser mínimo. (**Nota:** um exemplo similar, mas mais complexo, é fornecido no Material complementar *on-line* na seção de Cálculos especiais envolvendo álcool.)

Tabela 37.6 Solubilidade^a do fenobarbital em sistemas hidroalcoolicos em vários valores de pH

Etanol %(v/v)	PH				
	2-6	7	8	9	10
0	0,11 ^b	0,17	0,41	1,40	2,90
5	0,12	0,18	0,41	1,19	2,71
10	0,16	0,22	0,41	1,01	2,53
15	0,20	0,26	0,41	0,94	2,34
20	0,27	0,33	0,49	0,94	2,15
25	0,40	0,47	0,63	1,01	1,99
30	0,61	0,70	0,85	1,15	1,98
35	0,94	1,03	1,16	1,40	2,07
40	1,46	1,45	1,60	1,80	2,28
45	1,94	2,10	2,20	2,36	2,64
50	2,68	2,84	3,02	3,20	3,49

^a A solubilidade foi determinada a 25°C ± 0,02°C.^b Expresso em % (m/v) de fenobarbital.

Reimpressa com permissão de Urdang A, Leuallen EE. The effect of pH upon the solubility of phenobarbital in alcohol-aqueous solutions. JAPhA Sci Ed 1956;45:526.

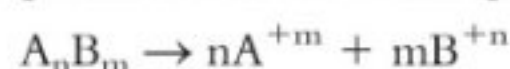
(4) Para soluções de uso oral ou tópico, verifique a possibilidade de preparar uma suspensão.

(5) Dilua a solução final de modo que a concentração do fármaco esteja abaixo da concentração em que ocorre precipitação da forma livre neutra.

(6) Para medicamentos injetáveis que são sensíveis a mudanças no pH provocadas pela absorção de CO₂, use prazos de validade curtos. Os exemplos incluem Injeção de Fenitoína Sódica e Injeção de Aminofilina.

4. Formação de sais ligeiramente solúveis: quando um fármaco é dissolvido em um solvente e o outro fármaco que é adicionado forma um sal ligeiramente solúvel com o primeiro, a precipitação pode ocorrer. A precipitação de sais ligeiramente solúveis é mais uma alteração química do que física, pois um novo composto é formado, mas isso é citado aqui para completar o assunto sobre precipitação de fármacos.

a. Precipitados inorgânicos

(1) Lembre a equação geral de produto de solubilidade para sais ligeiramente solúveis: A_nB_m

$$K_{sp} = [A^{+m}]^n [B^{+n}]^m$$

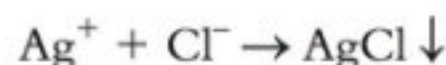
na qual a precipitação ocorre quando K_{sp} é excedido.**Tabela 37.7** Solubilidade do fenobarbital em sistemas de etanol-glicerina-água a 25°C

Etanol	Glicerina										
	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
0%	0,12	0,19	0,20	0,21	0,23	0,28	0,37	0,48	0,66	0,82	1,16
10%	0,19	0,22	0,30	0,37	0,50	0,64	0,84	1,14	1,59	2,25	
20%	0,30	0,42	0,57	0,83	1,13	1,54	2,11	2,77	4,13		
30%	0,64	0,93	1,35	1,89	2,67	3,45	4,45	6,79			
40%	1,46	2,16	2,87	4,09	5,37	6,83	9,40				
50%	3,21	4,26	5,57	7,18	9,29	12,01					
60%	5,33	7,47	9,19	11,23	14,25						
70%	8,53	10,73	12,75	15,74							
80%	11,56	13,58	16,27								
90%	13,38	15,30									
100%	12,30										

Nota: quando a soma das porcentagens das misturas de álcool e glicerina não for igual a 100, a diferença deve ser compensada com água. Quando for igual a 100, não é preciso adicionar água à mistura.

Reimpressa com permissão de Krause GM, Cross JM. Solubility of phenobarbital in alcohol-glycerin-water systems. JAPhA Sci Ed 1951;40:139.

- (2) Alguns exemplos típicos são apresentados aqui (demonstrados como associações em vez de dissociações):



- (3) O exemplo citado com o fosfato de cálcio pode ser um grave problema para as soluções de nutrição parenteral (NP). Na primavera de 1994, a FDA emitiu um alerta após mortes atribuídas à administração de soluções de NP contendo fosfato de cálcio precipitado (Ver Figura 35.1 Capítulo 35, Nutrição parenteral total.) Observe que é um problema difícil de controlar, pois a precipitação nessas situações depende vários fatores; o *Handbook of Injectable Drugs* lista nove fatores que contribuem para a precipitação, incluindo pH, ordem de mistura, temperatura, sal de cálcio usado e outros ingredientes presentes (15). Uma descrição mais completa dos fatores envolvidos é fornecida no Capítulo 35.
- (4) As solubilidades gerais para sais inorgânicos são dadas na Tabela 37.8.
- b. Precipitação de compostos de cátion/ânion volumosos
- (1) Exemplos incluem heparina sódica, moléculas volumosas de antibióticos, como sulfato de gentamicina e sulfato de canamicina, compostos de amônio quaternário, como cloreto de benzalcônio, nitrato fenilmercúrico e muitos outros. Por exemplo:



- (2) Estratégias para manejo da possível precipitação
- (a) Verifique a bula do medicamento e literatura disponível. Como foi discutido no início desta seção, fique atento a todos os detalhes das condições de teste nos relatos de compatibilidade.
- (b) Se não existir nenhuma informação disponível, faça as soluções-teste primeiro. Quando misturar as soluções, monitore cuidadosamente a precipitação e observe durante um período de tempo suficiente. Com frequência, a precipitação não é imediatamente aparente.
- (c) Caso exista uma alteração na temperatura durante o armazenamento ou uso, certifique-se de que os testes sejam feitos sob estas condições também.
- (d) Quando houver alguma dúvida sobre compatibilidade, mantenha as soluções separadas. Para soluções injetáveis IM, faça as retiradas em seringas distintas e administre em locais diferentes. Para soluções injetáveis IV, administre em tempos diferentes e lave a linha IV entre as adições das soluções de fármacos incompatíveis. Em alguns casos, pode ser utilizado um cateter com mais de um lúmen. Seja especialmente cuidadoso com soluções de heparina; com frequência, essas soluções são usadas para lavar linhas IV e a heparina é incompatível com vários fármacos.
- c. Fármacos com contra-íons incomuns
- (1) Sempre que você tiver um fármaco que é um sal orgânico com um contra-íon incomum ou especial, como mesilato, lactato, succinato ou similar, tenha cuidado ao adicionar

Tabela 37.8 Solubilidades de sais orgânicos

Cátions	Na	K	NH ₄	Mg	Ca	Sr	Ba	Al Mn ⁺²	Cr ⁺³ Cu ⁺²	Fe ⁺³ Bi ⁺³	Zn ⁺² Hg ⁺²	Co ⁺²	Ni ⁺² Cd ⁺²	Ag	PB ⁺²	Hg ⁺
Ânions-NO ₂	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
-Ac	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
-Cl	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	I	I	I
-SO ₄	S	S	S	S	I	I	I	S	S	S	S	S	S	I	I	I
-CO ₃	S	S	S	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
-PO ₄	S	S	S	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
-S	S	S	S	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
-OH	S	S	S	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I

S, solúvel; I, insolúvel. Solúvel, nessa tabela, inclui as designações da USP como *muito solúvel* (uma parte de soluto em menos de uma parte de solvente), *facilmente solúvel* (1 em 1 a 10), *solúvel* (1 em 10 a 30) e *ligeiramente solúvel* (1 em 30 a 100). Insolúvel inclui as designações da USP como *pouco solúvel* (1 em 100 a 1.000), *muito pouco solúvel* (1 em 1.000 a 10.000) e *praticamente insolúvel* ou *insolúvel* (1 em mais de 10.000).

Reimpressa de King RE, ed. Dispensing of medications, 9ª ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 335.

uma solução de outro sal. Quando um fabricante utiliza uma forma de sal em especial, é porque existe uma boa razão para isso, e uma delas decorre do fato que os sais cloridrato, sulfato ou outra forma de sal mais comum são menos solúveis. A precipitação é dependente da concentração, que também pode variar com outros fatores, como pH. É muito frequente tais associações serem compatíveis, mas é melhor ter cuidado.

- (2) Um exemplo desse fenômeno envolve o fármaco mesilato de di-hidroergotamina (DHE). Uma formulação foi publicada contendo esse fármaco em uma solução nasal, na qual o cloreto de sódio foi adicionado como agente para ajuste de tonicidade. Entretanto, quando a formulação foi preparada, ocorreu precipitação do sal cloridrato de DHE por causa da adição do cloreto de sódio.

d. Precipitantes de alcaloides

- (1) Os alcaloides incluem uma ampla variedade de fármacos derivados de plantas que contêm grupamentos amina em sua estrutura. Alguns dos nossos fármacos mais antigos e amplamente usados, como atropina, cocaína, codeína, colchicina, morfina e efedrina são alcaloides. Muitos são moléculas complexas que contêm outros grupos funcionais. Há muitos anos, quando o conhecimento da química desses compostos era mais limitado, os farmacêuticos memorizavam as listas de substâncias que provocavam a precipitação dos alcaloides em solução. Entre elas estavam os sais de citrato, taninos do xarope de cereja selvagem, iodo e ácido pícrico. Embora algumas das reações sejam provocadas simplesmente pela precipitação da base livre como resultado de uma alteração no pH da solução, outros casos de precipitação ocorrem devido a reações específicas.
- (2) As possíveis estratégias para lidar com precipitantes de alcaloides variam conforme os compostos envolvidos. Alguns livros da área farmacêutica, especialmente as edições mais antigas, podem ser úteis. Com frequência, a adição de álcool ou glicerina evita a precipitação.

5. Coloides e polímeros

- a. Soluções de polímeros hidrofílicos, como metilcelulose e goma arábica, dependem da hidratação por meio de ligações de hidrogênio e interações íon-dipolo. Esses polímeros podem ser desidratados e precipitar em soluções concentradas de eletrólitos (especialmente íons polivalentes) ou compostos fenólicos. Estratégias para contornar esse tipo de problema incluem a redução da concentração de eletrólitos e/ou substituição por outro polímero que não desidrate com facilidade. O assunto é discutido no Capítulo 19, Agentes indutores de viscosidade.
- b. Para polímeros que aumentam a viscosidade, é necessária a ocorrência de interações para formar o estado gel. Por exemplo, o alginato de sódio gelifica na presença de íons de cálcio e o carbômero gelifica com a adição de uma base inorgânica (p. ex., NaOH) ou orgânica (p. ex., trietanolamina). Esses géis são sensíveis à adição de outros aditivos ou a mudança do pH.
- c. A anfotericina B regular forma uma dispersão coloidal quando reconstituída conforme recomendado. Para isso é necessário o emprego de água estéril para injeção livre de conservantes. A dispersão pode então ser diluída com dextrose 5% em água. A dispersão coloidal é muito sensível ao pH, assim, a solução de dextrose deve ter um pH de pelo menos 4,2. Os tampões estão presentes na formulação de anfotericina B para aumentar o pH da solução final para cerca de 5,0 se a solução de dextrose apresentar um pH de pelo menos 4,2, caso contrário, uma solução tampão estéril deve ser adicionada. A fórmula para um tampão de fosfato adequado é fornecida na monografia de anfotericina B no *Handbook of Injectable Drugs* (15).
- d. O lactobionato de eritromicina IV apresenta restrições semelhantes àsquelas da anfotericina B. A solubilidade e estabilidade da solução de lactobionato de eritromicina IV reconstituída são dependentes da concentração, razão pela qual são fornecidas instruções diferentes para a reconstituição no frasco (que resulta em uma solução a 5%) e para a infusão por meio de um *piggyback* (no qual uma solução a 0,5% é preparada).

6. Efeito da temperatura

- a. A solubilidade da maioria dos fármacos reduz à medida que a temperatura da solução diminui.
 - (1) A refrigeração de soluções de fármacos é frequentemente recomendada com a finalidade de aumentar sua estabilidade química ou retardar o crescimento microbiano, mas isso pode provocar problemas de precipitação.
 - (2) Medicamentos de uso parenteral para os quais a refrigeração não é recomendada por causa de problemas com precipitação incluem aqueles contendo fluoruracila (5-FU), cisplatina, cotrimoxazol, metronidazol e algumas marcas de aminofilina.
- b. O inverso, embora incomum, também pode ocorrer. Um exemplo é a precipitação do fosfato de cálcio dibásico nas soluções de nutrição parenteral. O fosfato de cálcio e o fosfato de cálcio dibásico são produtos do equilíbrio que resulta da adição de gliconato de cálcio e fosfato de potássio a soluções de NP. Embora à temperatura ambiente esses produtos possam

estar abaixo da concentração crítica para precipitação, se a solução de NP for colocada em um ambiente com temperatura mais elevada, como uma incubadora para neonatos, o fosfato de cálcio dibásico insolúvel pode precipitar da solução. Esse fenômeno incomum ocorre porque o gliconato de cálcio encontra-se mais dissociado em temperaturas mais elevadas, aumentando a concentração de íons cálcio na solução e levando a precipitação com fosfato.

- c. Estratégias para evitar a precipitação de soluções de fármacos sensíveis a alterações na temperatura
 - (1) Para as soluções injetáveis, verifique a bula do produto ou uma referência como *Handbook on Injectable Drugs*. Advertências sobre os efeitos da temperatura na solubilidade são encontradas nessas referências. Se um produto estéril extemporâneo não puder ser refrigerado, o seu prazo de validade deve ser revisto.
 - (2) Esteja atento aos possíveis problemas ao manipular soluções de uso oral ou tópico, quando a sua concentração estiver na saturação ou próxima desta. Se tal solução deve ser armazenada ou usada a uma temperatura diferente daquela da sua preparação, pode ser necessária a realização de etapas adequadas para evitar a precipitação. Os pacientes devem ser advertidos sobre essa possibilidade e orientados a observar as preparações que são refrigeradas.

E. Sorção e lixiviação

1. Sorção

- a. A sorção de fármacos em recipientes, tampas, cateteres IV, filtros bacterianos e dispositivos para administração pode ser um problema. Como essa reação não pode ser vista, não é identificada com facilidade. Mesmo hoje em dia, essa interação não pode ser detectada por meio de exame visual.
- b. Adsorção *versus* absorção: **adsorção** é um fenômeno exclusivamente de superfície; as moléculas concentram-se na *interface* entre fases (líquido-líquido, líquido-sólido, gás-sólido). Ao contrário, na **absorção**, as moléculas penetram nos espaços capilares da fase absorvente (6). Com frequência, não sabemos se ocorreu absorção ou adsorção; assim, o termo mais geral, *sorção*, é usado. Na maioria dos casos, se absorção ou adsorção está ocorrendo, isso é secundário.
- c. Os fármacos podem reagir com vidro ou plástico, embora ocorram menos problemas com o primeiro.
 - (1) Com o vidro, os problemas podem ser minimizados com o revestimento da sua superfície (o processo é chamado de *silanização*) para reduzir o número de sítios de ligação hidrofílicos. A silanização converte os grupos $-OH$ da superfície do vidro a éteres de silil, $Si-O-Si$.
 - (2) Nos plásticos, os problemas mais sérios ocorrem com materiais que contêm plastificantes. O cloreto de polivinila (PVC) é o tipo de plástico que mais frequentemente ocorrem problemas. O PVC é um plástico rígido que é tornado mais flexível pela adição de plastificantes, como Di(2-etil-hexil)ftalato (DEHP) ou dioctilftalato. Certos fármacos são removidos da solução ao interagirem com o plastificante.
- d. É lógico que a sorção depende da natureza hidrofílica/lipofílica do fármaco e do sítio de ligação ou material dos capilares na *interface*.
 - (1) O **coeficiente de partição** de um fármaco, ou seja, suas solubilidades relativas em óleo e água, é algumas vezes usado para prever a tendência à sorção.
 - (a) Fármacos que são muito pouco solúveis em água ou lipofílicos apresentam maior tendência de sorção ao recipiente de PVC ou de se dissolverem em seu plastificante.
 - (b) Por exemplo, vários benzodiazepínicos, começando pelo diazepam, foram muito estudados. O lorazepam, que apresenta solubilidade aquosa de 0,08 mg/mL, tem problemas de sorção significativos com bolsas de PVC e alguns outros plásticos, enquanto outro benzodiazepínico, o cloridrato de midazolam, que é solúvel em água, não apresenta essa dificuldade (15, 18-20).
 - (2) A sorção e ligação são frequentemente **dependentes do pH**.
 - (a) É fácil ver a razão pela qual a intensidade da ligação ou particionamento pode ser dependente do pH, no caso de fármacos ionizáveis. Dependendo da natureza hidrofílica/lipofílica do sítio de ligação ou do plastificante, espécies ionizadas ou neutras serão atraídas.
 - (b) Por exemplo, uma solução de cloridrato de clorpromazina com $pH = 5$ (neste pH, esse fármaco está presente principalmente na forma de sal cloridrato), armazenada em bolsas de PVC exibiu um percentual de sorção de apenas 5% em uma semana a temperatura ambiente, mas quando o pH foi ajustado para 7,4 (neste pH, o fármaco está presente em grande parte na forma de base livre), aproximadamente 86% do fármaco foi removido devido à sorção no mesmo período. O mesmo comportamento também foi observado para o cloridrato de midazolam (15,20).

- e. Exemplos de fármacos que sorvem em superfícies de vidro de plástico
 - (1) Os primeiros casos documentados de sorção envolveram insulina, nitroglicerina e diazepam. Agora se sabe que é um problema que envolve uma grande variedade de fármacos.
 - (2) Um artigo publicado no *International Journal of Pharmaceutical Compounding* em março de 2002 listou os seguintes fármacos com problemas significativos de sorção em recipientes e conjuntos de administração de PVC: amiodarona, calcitriol, diazepam, dinitrato de isossorbida, lorazepam, nicardipino, nitroglicerina, propofol, gluconato de quinidina, tacrolimo e vitamina A. Os autores afirmam que a insulina não é listada, uma vez que ela sorve a ambos plásticos de PVC e vidro e a sua dose é titulada conforme necessidade (21).
 - (3) Outros fármacos, incluindo cloridrato de clorpromazina, tiopental sódico, bleomicina e muitos outros, também têm problemas desse tipo. O *Handbook of Injectable Drugs* tem uma seção especial em cada monografia de fármaco dedicada ao seu potencial de sorção.
 - (4) Problemas de compatibilidade por causa da sorção se tornam potencialmente problemáticos com o desenvolvimento de fármacos de natureza proteica e peptídica, muitos dos quais podem interagir com as superfícies.
- f. Estratégias para lidar com fármacos que sofrem sorção às superfícies
 - (1) Verifique a bula do produto e outras referências. Como afirmado anteriormente, as monografias dos fármacos no *Handbook of Injectable Drugs* apresentam uma seção sobre sorção.
 - (2) Suspeite de novos fármacos de uma classe, quando problemas de sorção com outros membros dessa classe tenham sido documentados.
 - (3) Tubos e recipientes especiais devem ser usados. Verifique se a bula do produto tem recomendações a respeito. Como são materiais caros, tenha certeza de que o problema é clinicamente significativo e não pode ser tratado de outra forma. Por exemplo, insulina e nitroglicerina são dois fármacos que apresentam problemas de sorção significativos, mas ambos têm suas doses tituladas em função da resposta do paciente; assim, materiais com potencial para se ligar ou não podem ser usados (22). Existem duas situações que exigem cuidados:
 - (a) Ao administrar doses recomendadas de fármacos com problemas de sorção, use o mesmo tipo de tubo e recipiente ou faça ajustes de dose. Por exemplo, as bulas da solução injetável de nitroglicerina declaram que as doses iniciais usuais relatadas em estudos clínicos foram administradas com dispositivos de administração de PVC; o uso de materiais não absorventes levaria à necessidade de redução da dose.
 - (b) Além disso, tenha muito cuidado caso seja necessário trocar o tipo de frasco ou tubo de um paciente estabilizado com um fármaco que apresenta potencial de sorção.
 - (4) Como o nível de sorção aumenta com o tempo de contato, as seguintes estratégias são possíveis:
 - (a) Use tempos de corrida curtos para infusões intravenosas contendo fármacos que exibem potenciais problemas de sorção.
 - (b) Adicione o fármaco pouco antes da administração.
 - (c) Considere administrar o medicamento por via IV *bolus* quando for possível.
 - (5) O número de sítios de ligação também é um fator importante; assim, o uso de conjuntos de administração com tubos mais curtos pode ser útil. Um estudo com a solução injetável de gluconato de quinidina mostrou uma redução na sorção de 30 para 3% com o emprego de tubos mais curtos (23).
 - (6) A temperatura é outra variável que pode afetar a sorção, com esta aumentando com a sua elevação. Com frequência, o efeito da temperatura pode ser controlado a algum grau pelo armazenamento do produto no refrigerador até o momento da sua administração.

2. Lixiviação

- a. Nos últimos anos, a preocupação com a lixiviação de plastificantes a partir dos recipientes de PVC tem aumentado consideravelmente. Um caso preocupante é o DEHP, que foi classificado pela Federal Environmental Protection Agency como um provável carcinógeno para humanos com base em estudos feitos em roedores (24).
- b. Soluções de fármacos que contêm surfactantes ou cossolventes apresentam maior risco, pois foi descoberto que alguns desses excipientes são capazes de extrair o plastificante do plástico, contaminando a solução.
 - (1) Por exemplo, a bula da preparação injetável de paclitaxel, que contém um sistema solvente constituído de álcool desidratado e óleo de rícino polietoxilado, descreve a exigência para o uso de recipientes e conjuntos de administração livres de PVC. O fabricante do produto fornece uma lista de equipos, tubos e dispositivos de infusão

- compatíveis com a preparação. Existe uma boa discussão a respeito dos estudos de lixiviação realizados com esse medicamento no *Trissel's Handbook of Injectable Drugs* (15).
- (2) Outros fármacos ou medicamentos que apresentam potenciais problemas incluem emulsão lipídica IV, vitamina A, ciclosporina, docetaxel, propofol, tacrolimo, teniposídeo e muitos outros que contêm surfactantes ou cossolventes (21,24).
- c. A situação com o DEHP foi esclarecida, em parte, com a carta de um “Querido Colega” enviada pelo Public Health Service em julho de 2002. Essa carta identificou dois fatores que determinam o potencial risco a pacientes expostos ao DEHP: (i) sensibilidade do paciente e (ii) dose de DEHP recebida.
- (1) Os pacientes que exibem maior risco são fetos e crianças no estágio neonatal e pré-puberal do sexo masculino. Eles foram identificados porque os estudos em animais (não humanos) demonstraram efeitos no desenvolvimento dos sistemas reprodutores masculinos e na produção de esperma normal em animais jovens. Os indivíduos desse grupo, bem como mulheres grávidas de bebês do sexo masculino ou mulheres amamentando meninos, são considerados grupo de risco.
- (2) A carta também identificou procedimentos que apresentam maior risco de exposição ao DEHP a partir de sistemas de administração à base de PVC. Estes incluíam nutrição enteral, nutrição parenteral com emulsões lipídicas IV em bolsas de PVC, múltiplos procedimentos, transfusões, hemodiálise e vários outros.
- (3) A carta afirma que o risco de exposição ao DEHP é mínimo ou nenhum se as bolsas e tubos de PVC forem usados para fluidos cristaloides (solução de dextrose 5%, solução salina normal, solução de Ringer com lactato, etc.).
- (4) O documento completo, “*Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices*”, está disponível no endereço eletrônico do Center for Devices and Radiological Health (CDRH) da FDA em <http://www.fda.gov/cdrh/ost/dehp-pvc.pdf>, acessado em janeiro de 2008 (25).
- d. Estratégias para lidar com situações nas quais a lixiviação pode ser um problema
- (1) Recipientes, conjuntos e dispositivos para administração constituídos de materiais que não contêm o plastificante DEHP podem ser usados quando houver a preocupação com a lixiviação.
- (2) Exemplos desses materiais incluem vidro, poliolefina, etileno acetato de vinila, silicone, polietileno e poliuretano (21,25).
- (3) Esses materiais geralmente são mais caros, mas a relação entre custo e benefício (ou risco) deve ser considerada.

IV.

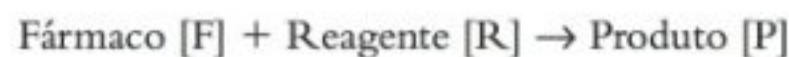
ALTERAÇÕES QUÍMICAS

- A. O Capítulo <1.191> da USP afirma que, nas formas farmacêuticas, as seguintes reações provocam perda do teor do ingrediente ativo e, geralmente, não fornecem evidência visual ou olfativa clara da sua ocorrência: oxidação, hidrólise, epimerização, descarboxilação, desidratação e decomposição fotoquímica (1). Essas reações são potencializadas por fatores como temperatura, luz, umidade, oxigênio e dióxido de carbono.

Nota: Uma revisão da cinética química básica e das equações úteis na previsão da velocidade de degradação do fármaco é dada na Figura 37.2.

B. Oxidação

1. Classes de fármacos suscetíveis à oxidação incluem:
 - a. Catecolaminas (compostos com grupos OH presentes em átomos de carbono adjacentes a um anel aromático; p. ex., adrenalina)
 - b. Compostos fenólicos (p. ex., fenilefrina, morfina)
 - c. Fenotiazinas (p. ex., clorpromazina, prometazina)
 - d. Olefinas (alcenos; ou seja, compostos alifáticos com ligações duplas)
 - e. Esteroides
 - f. Compostos tricíclicos
 - g. Tióis (i.e., compostos de sulfidril, R-SH [p. ex., captopril])
 - h. Compostos diversos (p. ex., anfotericina B, nitroprussiato de sódio, nitrofurantoína, tetraciclina, furosemida, ergotamina, sulfacetamida)
2. Fatores que podem afetar a velocidade de oxidação
 - a. Presença de oxigênio
 - b. Luz
 - c. Íons de metais pesados

1. Equação geral:

Como a velocidade dessa reação depende da concentração dos dois componentes, o fármaco e reagente, ela é chamada de reação de segunda ordem. A equação da velocidade desta reação é mostrada abaixo:

$$-\frac{dF}{dt} \propto [F] [R] \quad \text{ou} \quad -\frac{dF}{dt} = K_2 [F] [R]$$

em que K_2 é a constante da velocidade de segunda ordem

Embora tentemos evitar a adição de substâncias aos medicamentos que causam degradação do fármaco, algumas vezes isso não é possível. Por exemplo, formas farmacêuticas como soluções, suspensões e emulsões exigem a presença de água, que é um reagente nas reações de hidrólise; o oxigênio, um reagente nas de oxidação, está presente na atmosfera.

2. Reações de primeira ordem

Nas preparações farmacêuticas aquosas, a água está presente em grande quantidade, de maneira que sua concentração é essencialmente constante. Nesse caso, temos uma cinética que se comporta como uma reação de primeira ordem na qual, a uma dada temperatura, a velocidade de reação é dependente da concentração do fármaco na solução.

A constante de velocidade de primeira ordem aparente é dada por:

$$K_1 = K_2 [H_2O] \quad \text{em que } [H_2O] \text{ é constante}$$

A equação da velocidade para essa reação é:

$$-\frac{dF}{dt} = K_2 [F][H_2O] = K_1 [F]$$

Quando reorganizamos essa equação e integramos no intervalo $F_0 \rightarrow F_t$, obtemos a seguinte equação para reações de primeira ordem aparente, como a hidrólise:

$$\ln \frac{F}{F_0} = -K_1 t \quad \text{ou} \quad \ln [F] = \ln [F_0] - K_1 t$$

Quando resolvemos esta equação para t (i.e., tempo) e F/F_0 é igual a 0,5 (i.e., o tempo de meia-vida do medicamento), obtemos:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_1}$$

Quando resolvemos esta equação para t e F/F_0 é igual a 0,9 (i.e., a vida de prateleira do medicamento), obtemos:

$$t_{0,9} = \frac{0,105}{K_1}$$

Estas equações são importantes, pois podemos obter a constante de velocidade de primeira ordem aparente, K_1 , a partir do tempo de meia-vida ou da vida de prateleira do fármaco neste produto.

3. Reações de ordem zero

Quando o fármaco está presente como uma suspensão, a concentração do fármaco na solução, $[F]$, corresponde a sua solubilidade. A concentração do fármaco é mantida constante, pois à medida que ele é degradado e é removido da solução, o fármaco em suspensão se dissolve, mantendo a solução saturada. Produtos desse tipo seguem uma cinética de ordem zero aparente com uma constante de velocidade dada por:

$$K_0 = K_1 [F]$$

em que $[F]$ é constante e é igual a solubilidade do fármaco na solução.

A equação da velocidade para uma reação de ordem zero aparente é fornecida a seguir:

$$-\frac{dF}{dt} = K_0$$

Figura 37.2 Revisão de cinética química: equações cinéticas de degradação de fármacos. (Continua)

Nesse caso, em uma dada temperatura, a velocidade não varia e é dependente da constante de velocidade da reação. A concentração do fármaco em qualquer tempo t é descrita por:

$$[F] = [F_0] - K_0 t$$

Quando a equação é resolvida para t e F/F_0 é igual a 0,5 (i.e., o tempo de meia-vida do fármaco), obtemos:

$$t_{1/2} = \frac{0,5[F_0]}{K_0}$$

Quando a equação é resolvida para t e F/F_0 é igual a 0,9 (i.e., a vida de prateleira do medicamento), obtemos:

$$t_{0,9} = \frac{0,1[F_0]}{K_0}$$

Figura 37.2 Revisão de cinética química: equações cinéticas de degradação de fármacos. (*Continuação*)

- d. Temperatura
- e. pH
- f. Presença de outros fármacos ou substâncias químicas que podem agir como agentes oxidantes
3. Possíveis estratégias para lidar com fármacos que estão sujeitos à oxidação
 - a. Proteja do contato com o oxigênio
 - (1) Os fabricantes podem proteger soluções de fármacos vulneráveis mantendo-as sob atmosfera de nitrogênio.
 - (2) O farmacêutico pode limitar o efeito do oxigênio atmosférico ao usar recipientes fechados e restringir o tempo de armazenamento pela utilização de prazos de validade menores.
 - b. Mantenha ao abrigo da luz (3).
 - (1) Usar recipientes ou seringas resistentes à luz.
 - (2) Embalar recipientes, bolsas IV e seringas com materiais opacos ou resistentes à luz.
Os exemplos de alguns medicamentos injetáveis sensíveis à luz que podem ser dispensados desse modo incluem nitroprussiato de sódio, cloridrato de clorpromazina, anfotericina B e doxiciclina.
 - c. Adicione agente quelante de metal como edetato dissódico. Ele prende íons de metais pesados como quelados, tornando-os ineficazes como catalisadores de oxidação (Ver Capítulo 17, Antioxidantes). Por exemplo, as preparações líquidas orais de captopril são estabilizadas usando edetato dissódico (26). O Exemplo de Prescrição 28.6, do Capítulo 28, ilustra o emprego de edetato dissódico em uma suspensão de captopril e o Exemplo de Prescrição 33.1, no Capítulo 33, mostra uma solução oftálmica de adrenalina livre de sulfito. Essa estratégia geralmente não é usada utilizada em preparações para infusão IV.
 - d. Adicione um antioxidante. Deve-se ter cuidado quando realizar tal procedimento, pois alguns antioxidantes podem provocar outros problemas. Por exemplo, o bissulfito de sódio é um antioxidante útil, mas também é um nucleófilo forte que inicia outras reações de degradação indesejáveis (Ver Capítulo 17, Antioxidantes). Essa estratégia também não é comumente utilizada em preparações para infusão IV.
 - e. Controle a temperatura de armazenamento. Geralmente, a velocidade de oxidação é mais rápida em temperaturas elevadas e pode ser retardada mantendo os produtos sensíveis sob refrigeração.
 - f. Controle o pH. Tenha cuidado ao misturar soluções ou adicionar fármacos a uma solução quando um dos componentes for sujeito à oxidação. A oxidação é mais frequentemente favorecida pelo pH alcalino. Por exemplo, quando o bicarbonato de sódio (pH 7 – 8,5) é adicionado à solução de noroadrenalina, que é suscetível à oxidação, ocorre a rápida degradação desse fármaco.
 - g. Separe os produtos que são oxidados com facilidade dos que são facilmente reduzidos. Preparações comerciais de complexos multivitamínicos para uso parenteral ilustram esse princípio: o ácido fólico é incompatível com agentes oxidantes, agentes redutores e íons metálicos; a cianocobalamina tem compatibilidade limitada com ácido ascórbico (cerca de 24 horas), tiamina e niacinamida. Portanto, os complexos multivitamínicos injetáveis são fabricados como pós liofilizados para injeção ou são acondicionados como duas soluções diferentes de modo que as vitaminas incompatíveis possam ficar separadas até o momento da administração.

C. Hidrólise

1. Classes de fármacos suscetíveis à hidrólise incluem:
 - a. Ésteres, $R-CO-O-R$ (p. ex., os anestésicos locais “caínas” como a procaína e tetracaína, ácido acetilsalicílico, alcaloides da beladona e, em especial, compostos que apresentam anéis tensionados em sua estrutura, como as lactonas).
 - b. Amidas, $R-CO-NH_2$, em especial aquelas que apresentam sistemas de anéis tensionados, como as lactamas (p. ex., penicilinas)
 - c. Imidas, $R-CO-NH-CO-R'$ (p. ex., barbituratos)
 - d. Tioésteres, $R-CO-S-R'$
 2. Fatores que afetam a velocidade de hidrólise
 - a. Presença de água
 - b. pH
 - c. Presença de ácidos e bases (citrato, acetato, fosfato), os quais são frequentemente usados como tampões
 - d. Concentração do fármaco
 - e. Temperatura
 - f. Existência de outros componentes que podem catalisar a hidrólise. Foi relatado que a dextrose é um agente que favorece essa reação.
 3. Estratégias para manipular fármacos sujeitos à hidrólise
 - a. Para os sólidos, controle a exposição à umidade ao usar recipientes fechados e agentes dessecantes.
 - b. Controle o pH das formulações aquosas. Verifique o pH de todas as soluções de fármacos que devem ser misturadas e aquele gerado pelos fármacos que foram adicionados. O pH final da solução deve ser verificado usando papel ou fita indicadora de pH ou um pHmetro. Isso está ilustrado nas preparações aquosas que são fornecidas nos exemplos de prescrições encontrados na Parte V, Formas farmacêuticas não estéreis e sua preparação.
 - c. Consulte nas referências adequadas os possíveis efeitos negativos de ácidos e bases. Se isso pode ser um fator que acelera a hidrólise, a adição desses compostos como tampões deve ser evitada ou suas quantidades devem ser limitadas, pois o efeito de ácidos e bases depende da concentração. Evite o uso de outras soluções de fármacos que contenham tais compostos.
 - d. Avalie a concentração do fármaco quando ela for um fator importante. Informações sobre isso são disponíveis nas bulas dos produtos e em referências como o *Handbook of Injectable Drugs*. O prazo de validade pode ser reduzido grandemente para as soluções concentradas de alguns fármacos suscetíveis à hidrólise. A velocidade de hidrólise dependente da concentração da ampicilina sódica é um exemplo clássico desse fator (27).
 - e. Controle a temperatura de armazenamento. A velocidade da hidrólise é mais rápida em temperaturas elevadas e pode ser retardada pelo armazenamento de produtos sensíveis sob refrigeração. Talvez seja preciso limitar ou alterar o prazo de validade de medicamentos contendo fármacos suscetíveis à hidrólise, dependendo das condições de armazenamento.
- (1) A equação de Arrhenius é uma ferramenta útil para estimar o efeito da temperatura na velocidade da hidrólise.

$$\ln \left(\frac{k_2}{k_1} \right) = \frac{E_a (T_2 - T_1)}{R T_2 T_1}$$

em que:

k_2 = constante de velocidade para hidrólise a T_2

k_1 = constante de velocidade para hidrólise a T_1

E_a = energia de ativação para a reação a dadas condições (concentrações, pH, solvente) em cal-mol⁻¹

R = constante dos gases, 1,987 cal/deg-mol

T_1 = temperatura em graus kelvin (K) para a constante de velocidade k_1

T_2 = temperatura em graus kelvin (K) para a constante de velocidade k_2

- (2) Os valores para as energias de ativação (E_a) e tempos de meia-vida para muitos fármacos comuns podem ser encontrados em *Chemical Stability of Pharmaceuticals* (28). Uma análise das energias de ativação dos fármacos listados no *Chemical Stability of Pharmaceuticals* foi feita pelo autor K. A. Connors. Uma curva de distribuição normal foi encontrada, sendo a menor E_a de 4.000 cal/mol e a maior de 44.000 cal/mol e a grande parte ficou agrupada entre 17.000 e 26.000 cal/mol.

- (3) Na prática farmacêutica, tal informação é útil. Considere o seguinte: existem situações nas quais precisamos fazer previsões sobre alterações na estabilidade com base na influência da temperatura, como para os medicamentos reconstituídos, antibióticos e outros fármacos que apresentam estabilidade limitada. Muitas vezes, isso se refere às condições de armazenamento: refrigeração *versus* temperatura ambiente. Podemos obter uma determinação quantitativa aproximada da mudança na vida de prateleira com as alterações na temperatura de armazenamento ao resolver a equação de Arrhenius para a relação das constantes de velocidade, k_2/k_1 , nas duas temperaturas.

Exemplo 37.7

Coloque os seguintes parâmetros na equação de Arrhenius:

$$T_1 = 278\text{K} (5^\circ\text{C}, \text{ temperatura média do refrigerador})$$

$$T_2 = 295\text{K} (22^\circ\text{C}, \text{ temperatura ambiente média})$$

$$R = 1,987 \text{ cal/deg-mol}$$

$$E_a = 22.000 \text{ cal/mol} - \text{uma } E_a \text{ média para fármacos}$$

$$\ln \left(\frac{k_2}{k_1} \right) = \frac{22.000 (295 - 278)}{1,987 (295) (278)}$$

$$k_2/k_1 = 9,9 \approx 10$$

A partir deste cálculo, pode-se observar que para o fármaco com E_a “média” armazenado sob condições “usuais”, a velocidade das reações de degradação (como hidrólise) é aproximadamente 10 vezes maior na temperatura ambiente do que sob refrigeração.

- (4) Um conceito similar, conhecido como Q_{10} , foi desenvolvido.
- (a) Ele é definido como a razão das constantes de velocidade, k_2/k_1 , quando a diferença de temperatura é de 10°C .
 - (b) Valores de Q_{10} foram calculados para várias energias de ativação (E_a) entre as temperaturas ambientes normais de 20°C a 30°C . Uma lista contendo esses valores e a determinação do Q_{10} a partir da equação da Arrhenius são mostrados na Figura 37.3.
 - (c) Uma equação usando Q_{10} , também apresentada no final da Figura 37.3, calcula uma estimativa da razão das constantes de velocidade para qualquer mudança de temperatura, $Q_{\Delta T}$. Utilizando os mesmos dados que foram usados no Exemplo 37.7, um valor de k_2/k_1 é calculado como sendo 8,3, muito perto do valor de 9,9 calculado usando a equação de Arrhenius. Qualquer um desses métodos pode ser usado para obter uma estimativa da alteração da velocidade de uma reação com uma alteração na temperatura.
- (5) É muito importante lembrar que a energia de ativação, E_a , varia com o fármaco e as condições.
- (a) Por exemplo, a E_a para a hidrólise da ampicilina é 16.400 em pH 1,35, 18.300 em pH 4,93 e 22.300 em pH 9,78 (27), que correspondem às razões de constante de velocidade (k_2/k_1) de 5,5, 6,8 e 10,2, com a temperatura alterando de 5 para 22°C .
 - (b) Quando a energia real de ativação para a reação é conhecida, ela deve ser empregada.
 - (c) Mesmo sem ter valores conhecidos de E_a , é útil conhecer a magnitude da mudança na velocidade de reação nas temperaturas de interesse; por exemplo, aumento da velocidade de reação entre 5 a 15 vezes para a maioria dos fármacos, quando da alteração da temperatura de armazenamento em geladeira para a temperatura ambiente.
- (6) As temperaturas de armazenamento para medicamentos e preparações farmacêuticas são definidas no *General Notices* da USP e discutidas na Seção III do Capítulo 13, Seleção, armazenamento e manuseio de equipamentos e matérias-primas para manipulação. Estes também definem as tolerâncias permitidas em condições de armazenamento em qualquer local (p. ex., farmácias, hospitais e domicílios). Essa terminologia permite que os pacientes ou consumidores sejam orientados sobre o correto armazenamento do produto. A USP também define a Temperatura Cinética Média (TCM), como a única temperatura calculada na qual a quantidade total de degradação em um tempo específico é igual à soma das degradações individuais que ocorreriam em várias temperaturas. Isso significa que a TCM é uma temperatura de armazenamento isotérmica que simula os efeitos não isotérmicos da variação

Equação de Arrhenius: $\ln \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_a (T_2 - T_1)}{R T_2 T_1}$ Em que a temperatura é em graus K

Q_{10} é definido como a razão k_2/k_1 quando a diferença na temperatura é de 10° :

$$Q_{10} = \frac{k_{(T+10)}}{k_T}$$

Substituindo esta equação na equação de Arrhenius, obtemos:

$$\ln Q_{10} = \frac{E_a (T+10 - T)}{R (T+10)(T)} = \frac{E_a}{R} \frac{10}{(T+10) T}$$

ou
$$Q_{10} = e^{\frac{E_a}{R} \frac{10}{(T+10) T}}$$

Usando uma destas equações você pode calcular os valores de Q_{10} para um intervalo de 10° em torno da temperatura ambiente (25°C) para vários valores de E_a :

E_a (cal/mol)	Q_{10} (30 a 20°C)
10.000	1,76
12.200	2,0
15.000	2,34
19.400	3,0
20.000	3,11
22.000	3,48
24.500	4,0
25.000	4,12
30.000	5,48

Estes valores podem ser usados na equação acima para obter uma aproximação da alteração da velocidade (k_2/k_1) para as várias mudanças de temperatura.

$$Q_{\Delta T} = Q_{10}^{(\Delta T/10)}$$

Por exemplo, de 278 K (5°C , temperatura de refrigeração) a 295 K (22°C , temperatura ambiente) um ΔT de 17° para uma reação com E_a de 2.000 cal/mol, temos,

$$Q_{\Delta T} = Q_{10}^{(\Delta T/10)} = 3,48^{17/10} = 3,48^{1,7} = 8,33$$

Nota: Para um tratamento mais detalhado do assunto, veja Connors KA, Amidon GL, Stella VJ, *Chemical stability of pharmaceuticals*, 2ª ed., John Wiley & Sons, 1986.

Figura 37.3 Cálculos e valores de Q_{10} .

da temperatura de armazenamento. Ela não é uma simples média aritmética; é baseada na equação de Arrhenius demonstrada anteriormente. É calculada a partir de temperaturas medidas durante um dado período de tempo no local do armazenamento (29). Os métodos de coleta de dados de temperatura na farmácia e cálculo da TCM são discutidos e ilustrados na Seção III do Capítulo 7, Sistemas de medida e introdução aos cálculos farmacêuticos e nos Capítulos (1.150) e (1.160) da USP, sobre estabilidade e cálculos farmacêuticos.

D. Evolução de gás (geralmente CO_2)

1. Fármacos que apresentam problemas

- Os tampões de bicarbonato e carbonato de sódio são os agressores mais comuns.
- A descarboxilação de ácidos benzoicos *o*- e *p*-substituídos (p. ex., o fármaco antituberculoso ácido *p*-aminosalicílico), produzindo dióxido de carbono, também pode ocorrer.
- Note que esse efeito é desejado em algumas preparações como pós e comprimidos efervescentes (p. ex., Alka Stelzer).

2. Estratégias para lidar com o problema

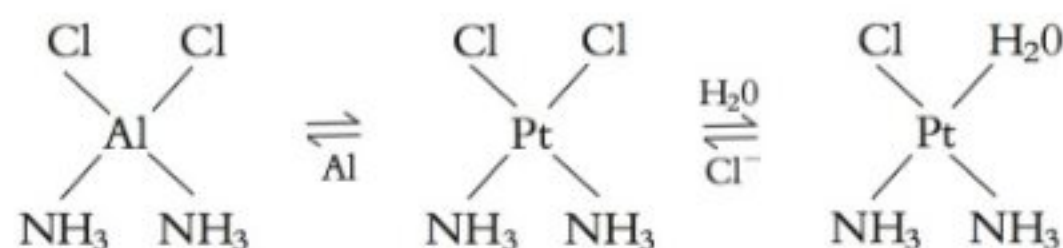
- a. Não misture fármacos que gerem pH ácido com bicarbonato de sódio ou medicamentos que contenham tampões carbonato.



- b. Armazene e dispense as formas farmacêuticas sólidas vulneráveis em recipientes bem fechados.

E. Deslocamento

1. Cisplatina é um exemplo bem conhecido. As estruturas químicas demonstradas aqui mostram a molécula de cisplatina que apresenta atividade (centro) e alguns produtos de deslocamento que não possuem atividade terapêutica.



2. Após a administração de cisplatina, um dos ligantes cloreto da sua molécula é lentamente deslocado pela água (um ligante de água) em um processo chamado *aquação*. O ligante de água no $(\text{PtCl}[\text{H}_2\text{O}][\text{NH}_3]_2)$ resultante é então deslocado, permitindo que a cisplatina se coordene ao sítio básico da molécula de DNA. A platina faz ligações cruzadas com duas bases por meio do deslocamento de outro ligante cloreto.
3. Quando a cisplatina é diluída (como na preparação de uma solução de grande volume para infusão), a solução deve ter uma concentração de cloreto de sódio de pelo menos 0,2% para manter os íons cloretos na sua molécula (15). Esses íons são essenciais para a atividade desse fármaco. Testes evidenciaram que o emprego de cloreto de sódio 0,45% ou 0,9% é satisfatório, mas não de Água Estéril para Injeção ou de solução de dextrose 5%. Note que essa é uma reação reversível.
4. Como o alumínio desloca a platina quando são usadas agulhas desse material, agulhas de aço inoxidável devem ser utilizadas para retirada e administração desse medicamento (15).

F. Complexação

1. A tetraciclina é o exemplo clássico de um fármaco que é inativado por complexação.
 - a. A reação ocorre com íons multivalentes como cálcio, magnésio, ferro e alumínio.
 - b. A estratégia comum é manter o medicamento separado dos íons agressores. As tetraciclina não devem ser misturadas com outros medicamentos contendo íons multivalentes. Além disso, pacientes que estão tomando tetraciclina (exceto algumas versões sintéticas) devem ser orientados a não ingeri-las com alimentos ou medicamentos contendo íons multivalentes, incluindo leite, a maioria dos pães, alimentos contendo ferro e antiácidos.
2. A aminofilina é um exemplo de fármaco que é um complexo.
 - a. Nesse caso, a teofilina, o princípio ativo, é complexada em uma proporção 2:1 com etilenodiamina. Isso é feito para solubilizar a teofilina, pois o fármaco apresenta solubilidade aquosa limitada e não forma sais solúveis.
 - b. A complexação é uma reação reversível e a aminofilina pode liberar a etilenodiamina. Isso é especialmente problemático, quando o fármaco está em solução, uma vez que a teofilina precipita. Soluções injetáveis de aminofilina contêm excesso de etilenodiamina para garantir que isso não ocorra, mas essas soluções precisam ser inspecionadas sempre quanto à presença de cristais, e não devem ser usadas se estes forem encontrados.
 - c. A complexação também é dependente do pH.
 - (1) O *King's Dispensing of Medication* relata que o tampão fosfato de Sorenson tem sido usado para manter a estabilidade de soluções orais de aminofilina (30).
 - (2) O pH da solução injetável de aminofilina é mantido com a presença de um excesso de etilenodiamina. A USP descreve a faixa de pH dessas soluções injetáveis como sendo entre 8,6–9. A monografia afirma que o excesso de etilenodiamina deve ser adicionado, mas nenhuma outra substância pode ser acrescentada para ajustar o pH. Ela também informa que a injeção não deve ser utilizada se for observada a presença de cristais (31).
3. Um terceiro exemplo de fármaco que forma complexos é o ácido edético, também conhecido como ácido etilenodiaminotetracético, ou EDTA. Várias formas de ácido edético são usadas terapêuticamente e como agentes estabilizantes por causa da capacidade desse composto em formar complexos com vários cátions.
 - a. Existem dois produtos injetáveis oficiais: a Solução Injetável de Edetato Dissódico e de Edetato de Cálcio Dissódico. O composto dissódico é usado em situações de emergência

para tratar hipercalcemia uma vez que o fármaco possui um sítio de complexação disponível para se complexar e remover o excesso de cálcio no sangue. O complexo cálcico dissódico é usado principalmente para tratar envenenamento por chumbo. Nesse caso, é utilizado de modo que o fármaco não remova o cálcio do organismo.

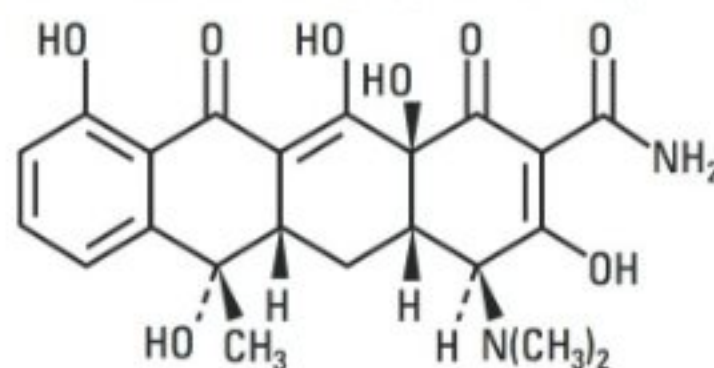
- b. O edetato dissódico também é usado em produtos sujeitos à oxidação em que os cátions metálicos agem como catalisadores. Isso é discutido com mais detalhes no Capítulo 17, Antioxidantes.
- c. A abreviação EDTA era usada para edetato; entretanto, em janeiro de 2008, a FDA emitiu um aviso de saúde pública declarando que o nome completo do produto, edetato dissódico (nome comercial Endrato) ou edetato de cálcio dissódico (nome comercial, Versenato de Cálcio Dissódico), deve ser usado nas prescrições ou dispensação desses medicamentos (32). O motivo para isso foi que ocorreram casos de prejuízo à saúde e de morte quando o medicamento errado foi empregado terapeuticamente. Embora o perigo não se aplique às concentrações muito baixas de edetato usadas como antioxidante, é importante usar o nome específico da forma empregada.

G. Racemização

1. Os isômeros são compostos que possuem a mesma fórmula molecular (i.e., o mesmo número e tipo de átomos), mas diferem em suas estruturas moleculares. Os enantiômeros são isômeros que são imagens uns dos outros no espelho. Os enantiômeros possuem propriedades químicas idênticas, exceto para reagentes opticamente ativos, e o mais importante em medicina, para muitas enzimas, receptores biológicos e membranas. Uma mistura de partes iguais de enantiômeros é chamada de racemato e a conversão de um enantiômero a um racemato é chamada de *racemização*.
2. Exemplos de fármacos que sofrem racemização incluem:
 - a. Adrenalina: o l-enantiômero tem atividade fisiológica cerca de 15 a 20 vezes maior que a do d-enantiômero (33).
 - b. Alguns anestésicos locais, como mepivacaína e bupivacaína, sofrem racemização (33).
 - c. Outros fármacos bem conhecidos estão disponíveis como mistura racêmica e enantiômero puro; exemplos incluem anfetamina e dextroanfetamina; albuterol e levalbuterol, e omeprazol e esomeprazol.
3. Os problemas existem apenas quando um enantiômero é muito mais fisiologicamente ativo do que o outro e quando a racemização ocorre com facilidade. O farmacêutico deve estar atento a isso e investigar na literatura quando manipular um fármaco que tem esse potencial. No futuro, mais medicamentos quirais estarão disponíveis como enantiômeros puros do que como racematos.

H. Epimerização

1. Os isômeros óticos que não se sobrepõem e não são imagens espelhadas chamam-se *diastereoisômeros*. Eles possuem diferentes propriedades físicas: distintos pontos de fusão e de ebulição, solubilidades e densidades. Eles apresentam os mesmos grupos funcionais e exibem propriedades químicas similares, mas diferentes velocidades de reação. Um par de diastereoisômeros que diferem apenas na configuração de um átomo de carbono são chamados de *epímeros*.
2. Um exemplo de fármaco que sofre epimerização é tetraciclina. Esse fármaco sofre epimerização reversível a epitetraciclina, uma forma que possui pouca atividade antibacteriana. As suas estruturas químicas diferem apenas na rotação do grupo $N(CH_3)_2$, sobre o átomo de carbono C^4 .



- a. A epimerização ocorre em uma extensão considerável apenas quando a tetraciclina está em solução. A velocidade da reação é dependente do pH e é maior em pH = 3. A velocidade também é dependente da temperatura e da presença de íons citrato e fosfato. Foi relatado que as soluções injetáveis de cloridrato de tetraciclina perdem 8 a 12% de sua potência em 24 horas, quando armazenadas em temperatura ambiente (34).
- b. Visto que essa reação ocorre apenas em moléculas de fármacos em solução, as suspensões de tetraciclina são muito mais estáveis. Suspensões orais estáveis podem ser preparadas pela adição de um tampão para manter o pH em um nível no qual a forma solúvel da tetraciclina é minimizada. É relatado que as suspensões de tetraciclina apresentando pH entre 4–7 são

estáveis por três meses (34). Uma recomendação é usar um tampão fosfato com o pH ajustado para aproximadamente 6.

- c. Nas soluções comerciais de tetraciclina prescritas para o tratamento da acne, a reação de epimerização é controlada pela adição de ácido cítrico para tamponamento e de um excesso de cloridrato de 4-epitetraciclina. Como a reação de epimerização é reversível, esse excesso desloca o equilíbrio evitando que a forma ativa do fármaco se transforme na forma epimerizada. Soluções tópicas extemporâneas de cloridrato de tetraciclina não devem ser preparadas, a menos que a formulação seja conhecida por apresentar ingredientes que controlam a epimerização.

3. A pilocarpina é outro exemplo de fármaco que pode epimerizar com perda da atividade terapêutica.

Referências

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Chapter (1191) 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author 2007; 656–659.
2. ICH Guidance: Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (Second Revision). Published in the Federal Register, Vol. 68, No. 225, November 21, 2003; pages 65717–65718.
3. ICH Guidance: Q1B: Photostability Testing of New Drug Substances and Products. Published in the Federal Register, Vol. 62, No. 95, May 16, 1997, pages 27115–27122.
4. ICH Guidance: Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms. Published in the Federal Register, Vol. 62, No. 90, May 9, 1997, pages 25634–25635.
5. Dittert LW, ed. *Sprowls' American pharmacy*, 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1974; 333–334.
6. Sinko PJ. *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences*, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
7. Ecanow B, Sadik F. Powders. In: King RE, ed. *Dispensing of medications*, 9th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 40.
8. Guillory JK. Generation of polymorphs, hydrates, solvates, and amorphous solids. In: Brittain HG, ed. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. New York: Marcel Dekker, 1999; 183–226.
9. Griesser UJ. The importance of solvates. In: Hilfiker R, ed. *Polymorphism in the pharmaceutical industry*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2006; 211–257.
10. Kohut J III, Trissel LA, Leissing NC. Don't ignore details in drug-compatibility reports. *Am J Health-Syst Pharm* 1986; 53: 2339.
11. Oskroba DM, Leissing NC, Trissel LA. An automated process for determining the physical compatibility of drugs. *Hosp Pharm* 1997; 32: 1013–1020.
12. Stella VJ, Roberts RD. Unpublished results. In: Trissel LA, ed. *Handbook of injectable drugs*, 4th ed. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists, 1986; XVII.
13. Raffa RB. Analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory drugs. In: University of the Sciences in Philadelphia, ed. *Remington: The science and practice of pharmacy*, 21st ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 1524–1542.
14. Connors KA. *Thermodynamics of pharmaceutical systems: An introduction for students of pharmacy*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2002; 193–202.
15. Trissel LA, ed. *Handbook of injectable drugs*, 12th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2003.
16. Urdang A, Leuallen EE. The effect of pH upon the solubility of phenobarbital in alcohol-aqueous solutions. *JAPhA Sci Ed* 1956; 45: 526.
17. Krause GM, Cross JM. Solubility of phenobarbital in alcohol-glycerin-water systems. *JAPhA Sci Ed* 1951; 40: 139.
18. Trissel LA, Pearson SD. Storage of lorazepam in three injectable solutions in polyvinyl chloride and polyolefin bags. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 368–372.
19. Stiles ML, Allen LV Jr, Prince SJ, Holland JS. Stability of dexamethasone sodium phosphate, diphenhydramine hydrochloride, lorazepam, and metoclopramide hydrochloride in portable infusion-pump reservoirs. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 514–517.
20. Stiles ML, Allen LV Jr, Prince SJ. Stability of deferoxamine mesylate, floxuridine, fluorouracil, hydromorphone hydrochloride, lorazepam, and midazolam hydrochloride in polypropylene infusion-pump syringes. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1583–1588.
21. Rice SP, Markel JA. A review of parenteral admixtures requiring select containers and administration sets. *IJPC* 2002; 6: 120–122.
22. Altavella JL, Haas CE, Nowak DR, et al. Clinical response to intravenous nitroglycerin infused through polyethylene or polyvinyl chloride tubing. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 490–494.
23. Darbar D, Dell'Orto S, Wilkinson GR, Roden DM. Loss of quinidine gluconate injection in a polyvinyl chloride infusion system. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 655–658.
24. Landis NT. Advocacy group targets PVC i.v. equipment. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 937–938.
25. Public Health Service, Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration. Public health notification: PVC devices containing the plasticizer DEHP. Rockville, MD: Author, July 12, 2002.
26. Lye MYE, Yow KL, et al. Effects of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 2483–2487.
27. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical stability of pharmaceuticals*, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1986; 198–207.
28. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical stability of pharmaceuticals*, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1986.
29. The United States Pharmacopeial Convention Inc. Chapter (1150) 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007; 613–614.
30. Booth RE, Dale JK. Compounding and dispensing information. In: King RE, ed. *Dispensing of medications*, 9th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 408.
31. The United States Pharmacopeial Convention Inc. USP Monographs 2008 USP 31/NF 26. Rockville, MD: Author, 2007.
32. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory: Edetate Disodium (marketed as Endrate and generic products). Rockville, MD: Author, January 16, 2008, http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/edetate_disodium.htm. Accessed February 2008.
33. Alexander KS. Appraisal of product quality. In: King RE, ed. *Dispensing of medications*, 9th ed. Easton, PA: Mack Publishing Co., 1984; 231.
34. Reynolds JEF, ed. *Martindale: the extra pharmacopoeia*, 30th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1993; 212–213.



Apêndices



A

Abreviações mais Usadas em Prescrições e Pedidos de Medicamentos

Estas abreviações são apenas informativas; o uso de algumas das listadas aqui tem sido mal-interpretado, resultando em erros na dispensação de medicamentos aos pacientes. Para mais informações sobre o assunto, ver a Tabela 1.1, no Capítulo 1.

Abrev.*	Significado	Abrev.	Significado	Abrev.	Significado
a	antes de	d.t.d	Dar tais doses	hs	na hora de dormir
aa ou \overline{aa}	de cada	DW	água destilada	HT	altura ou hipertensão
ABW	peso corporal real	D5N5	Dextrose 5% em salina normal (0,9% de cloreto de sódio)	IBW	peso corporal ideal
a.c.	antes das refeições	D5 ½ NS ou D5-0,45	Dextrose 5% em 1/2 de salina normal (NaCl 0,45%)	ICU	unidade de terapia intensiva
ad	até	D5W	dextrose 5% em água	ID	intradérmica
a.d.	ouvido direito	DX	diagnóstico	IM	intramuscular
ad lib.	o que é conveniente, livremente	EC	revestimento entérico	INH	isoniazida
a.m.	manhã	ECG ou EKG	eletrocardiograma	I&O	entrada e saída
amp.	ampola	EDTA	edetato	inj.	injeção
APAP	paracetamol	EENT	Olhos, ouvidos, nariz, garganta	IPPD	respiração com pressão positiva intermitente
aq.	água	EES	Etilsuccinato eritromicina	IV ou iu	unidades internacionais
aq. dist.	água destilada	EFAD	deficiência de ácido graxo essencial	IV	intravenoso
a.s.	ouvido esquerdo	elix.	elixir	IVP	infusão intravenosa ou pielograma IV
ASA	ácido acetilsalicílico	e.m.p.	conforme orientado	IVPB	bolsa intravenosa
ASAP	tão rápido quanto possível	EPI	adrenalina	l	litro
ATC	dia e noite	EPO	eritropoetina	LCD	solução de coaltar
a.u.	cada ouvido	ER	sala de emergência	LR	injeção de Ringer lactato
bid	duas vezes ao dia	et	e	M.	misturar
biw	duas vezes na semana	f ou ft.	preparar	m ² ou M ²	metro quadrado
BM	Movimento peristáltico	F	Fahrenheit	mcg ou µg	micrograma
BP	pressão sanguínea	FBS	glicose sanguínea no jejum	MDI	inalador dosimetrado
BS	glicose sanguíneo	FFA	ácido graxo livre	mEq	miliequivalente
BSA	área da superfície corporal	fl ou fld	fluido	mg	miligramas
BUN	nitrogênio ureico sanguíneo	ft.	preparar	MI	infarto do miocárdio
BW	peso corporal	FU ou 5-FU	fluoruracila	min	minuto(s)
C	Centígrado	g	grama	mL	mililitro
c ou \underline{c}	com	GI	gastrointestinal	MMR	sarampo, caxumba, rubéola
CA	câncer ou parada cardíaca	GFR	taxa de filtração glomerular	MO	óleo mineral
cap	cápsula	gr	grão	MOM	leite de magnésia
CBC	contagem sanguínea completa	Gtt, gtts	gota, gotas	mOsm ou mOsmol	miliosmoles
cc	centímetro cúbico	GYN	ginecologia	MR	pode repetir
CCT	coaltar bruto	GU	geniturinário	MRX_	pode repetir _ vezes
Chart ou chartulate	pó ou papel com pó	H	hipodérmico	MS	sulfato de morfina ou esclerose múltipla
CHF	insuficiência cardíaca congestiva	h ou hr	hora	MVI	multivitamina
CNS (SNC)	sistema nervoso central	HA	dor de cabeça	n	narina
comp.	manipulação	Hb	hemoglobina	N&V	náusea e vômito
COPD	doença pulmonar obstrutiva crônica	HBP	pressão sanguínea elevada	NG	nasogástrico(a)
CPZ	clorpromazina	HC	hidrocortisona	NK	nenhum(a) conhecido(a)
crm	creme	HCT	hematócrito	no. ou No.	número
C&S	cultura e sensibilidade	HEPA	alta eficiência para partículas	noct.	noite

* N. de T. Essas abreviações foram traduzidas para o português, mas não necessariamente são empregadas nas prescrições em serviços de atenção à saúde no Brasil.

Abrev.*	Significado	Abrev.	Significado	Abrev.	Significado
d	dia	HR	frequência cardíaca	Non rep. ou N.R.	não repetir ou sem reutilização da prescrição
disc ou D.C.	descontinuar	HRT (TRH)	terapia de reposição hormonal	NPO	nada pela boca
disp.	dispensar			NS	salina normal
div.	dividir				
DOB	data de nascimento				
DPT	difteria, coqueluche, tétano				
DS	dupla concentração				
1/2NS	salina normal com metade da concentração	p.v.	via vaginal	tal.	tal
NTG	nitroglicerina	q ou q	todo	tal. dos.	tais doses
NVD	náusea, vômito e diarreia	qd	todo dia	tbsp.	colher de sopa cheia
O.	pinta	qh	a toda hora	TCA	antidepressivo tricíclico
OB-GYN	obstetrícia-ginecologia	qid	quatro vezes ao dia		
OC	contraceptivo oral	qod	dias alternados	TCN	tetraciclina
OD	overdose	qs	uma quantidade suficiente	temp	temperatura
o.d.	olho direito	qs ad	uma quantidade suficiente para preparar	tid	três vezes ao dia
oint.	pomada	r ou R	retal	tiw	três vezes na semana
o.l.	olho esquerdo	R.L. ou R/L	Ringer lactato	TMP/SMX	trimetoprima-sulfametoxazol
o.s.	olho esquerdo	R	símbolo de prescrição	top	via tópica
OR	sala de operação			TPN	nutrição parenteral total
OT	terapia ocupacional	s ou s	sem		
OTC	de venda livre	sat.	saturado	tr.	tintura
o.u.	cada olho	sid	uma vez ao dia	tsp.	colher de chá
o ₂	ambos os olhos	Sig.	escrito no rótulo	U ou u	unidade(s)
oz	onça (<i>avoirdupois</i>)	SL	sublingual	UA	urinálise
p ou per	por	SOB	falta de ar	u.d. ou	como orientado
Pb	fenobarbital	sol.	solução	ut dict	
p.c.	após as refeições	s.o.s.	se houver necessidade	ung.	pomada
PCN	penicilina	SS	solução saturada	URI	infecção respiratória superior
p.m.	de tarde	ss. ou	metade	USP	United States Pharmacopeia
PO	pela boca	SSKI	solução saturada de iodeto de potássio	UTI	infecção do trato urinário
post	após	stat.	imediatamente	UUN	nitrogênio ureico da urina
post-op	após cirurgia	subc, subq, subcut, SC, ou SQ	via subcutânea	UV	ultravioleta
PPD	derivado purificado de proteína (tuberculina)	supp.	supositório	vol.	volume
PPI	bula para o paciente	susp.	suspensão	VS	sinais vitais
PPM	partes por milhão	SVR	álcool	w/	com
pr	via retal	syr.	xarope	w.a. ou WA	enquanto acordado
pre-op	antes da cirurgia	SZ	convulsão	WBC	contagem de células brancas do sangue
p.r.n.	quando for requerido ou necessário	T&C	teste de compatibilidade sanguínea	wk.	semana
PT	terapia física	tab	comprimido	w/o	sem
pulv.	pó	TAC	tetracaína, adrenalina, e cocaína	X	vezes
				y.o.	idade
				ZnO	óxido de zinco

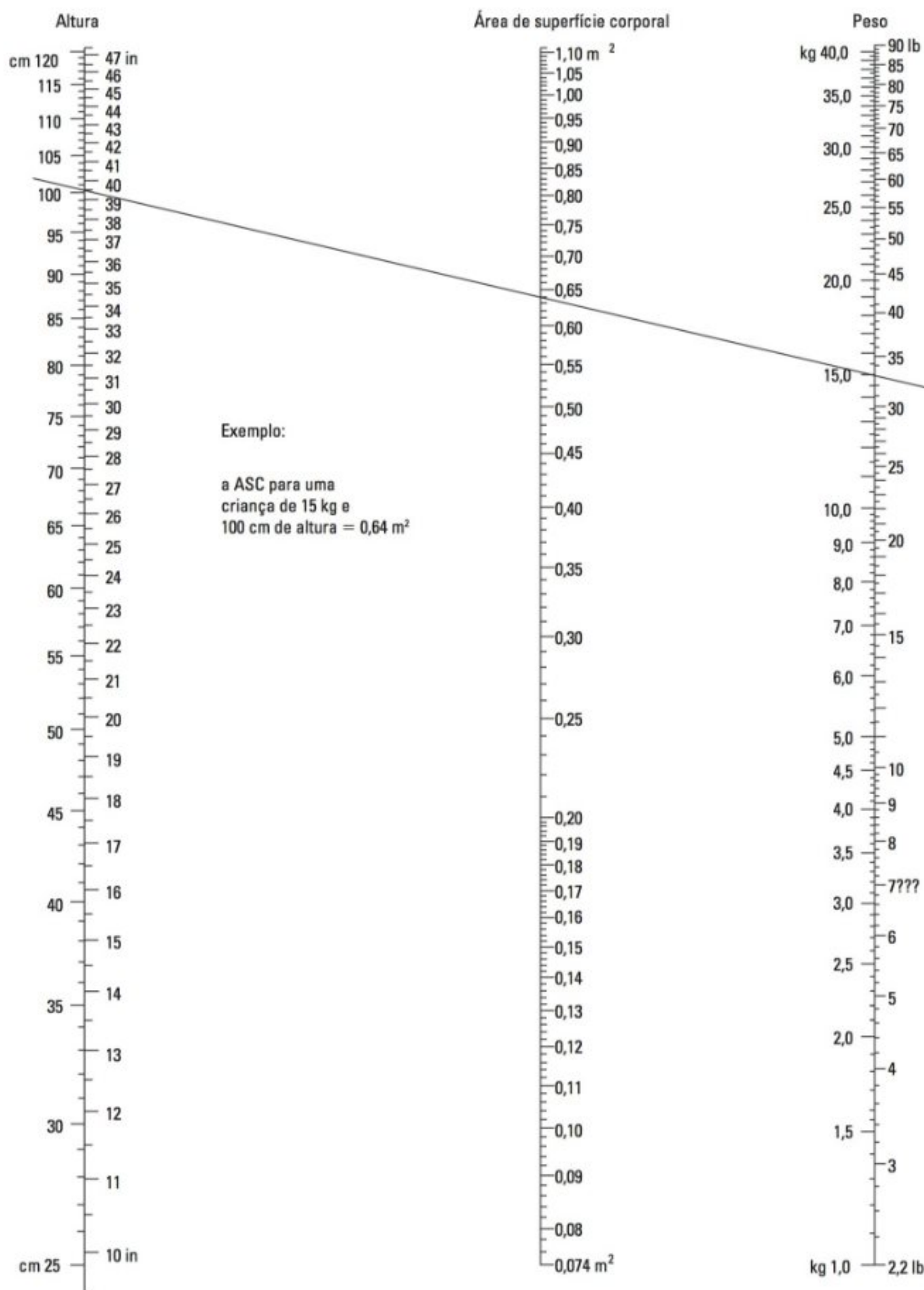
* N. de T. Essas abreviações foram traduzidas para o português, mas não necessariamente são empregadas nas prescrições em serviços de atenção à saúde no Brasil.

**B**

Nomogramas para Determinação da Área de Superfície Corporal a Partir do Peso e Altura

Nomograma para determinação da área de superfície corporal (ASC) a partir do peso e altura

Para crianças

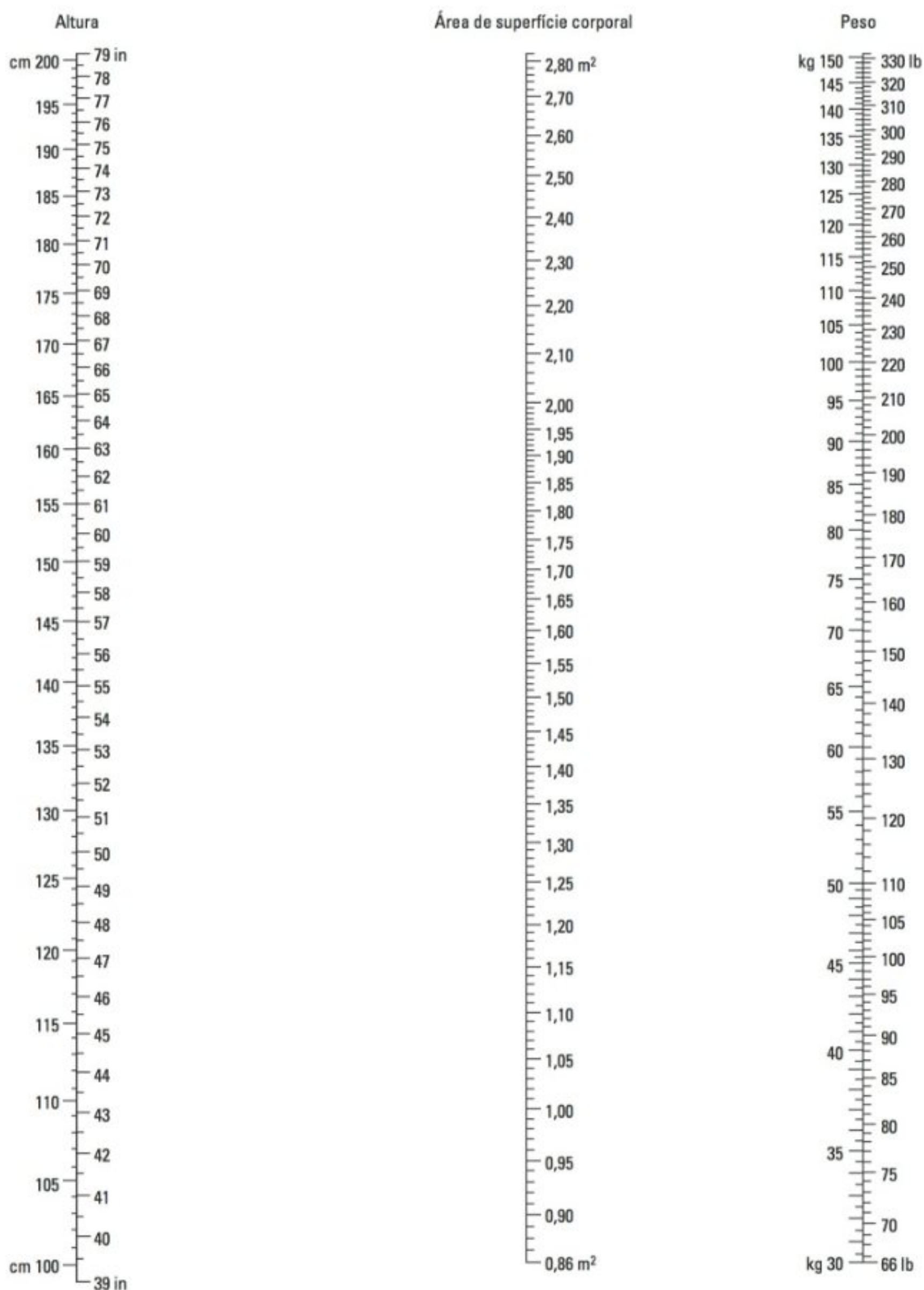


A partir da fórmula de Du Bots and Du Bots, Arch. Intern. Med., 17, 863 (1916): $S = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$ ou $\log S = \log W \times 0,425 + \log H \times 0,725 + 1,8564$ (S = superfície corporal em cm^2 ; W = peso em kg; H = altura em cm).

De Diem K, Lentner C. Geigy JR. Scientific tables, 7ª Ed., Basileia, Suíça: JR Geigy, 1970; 538.

Nomograma para determinação de área de superfície corporal a partir do peso e altura

Para adultos



A partir da fórmula de Du Bots and Du Bots, Arch. Intern. Med., 17, 863 (1916): $S = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$ ou $\log S = \log W \times 0,425 + \log H \times 0,725 + 1,8564$ (S = superfície corporal em cm²; W = peso em kg; H = altura em cm).

De Diem K, Lentner C. Geigy JR. Scientific tables, 7ª Ed., Basileia, Suíça: JR Geigy, 1970; 538.



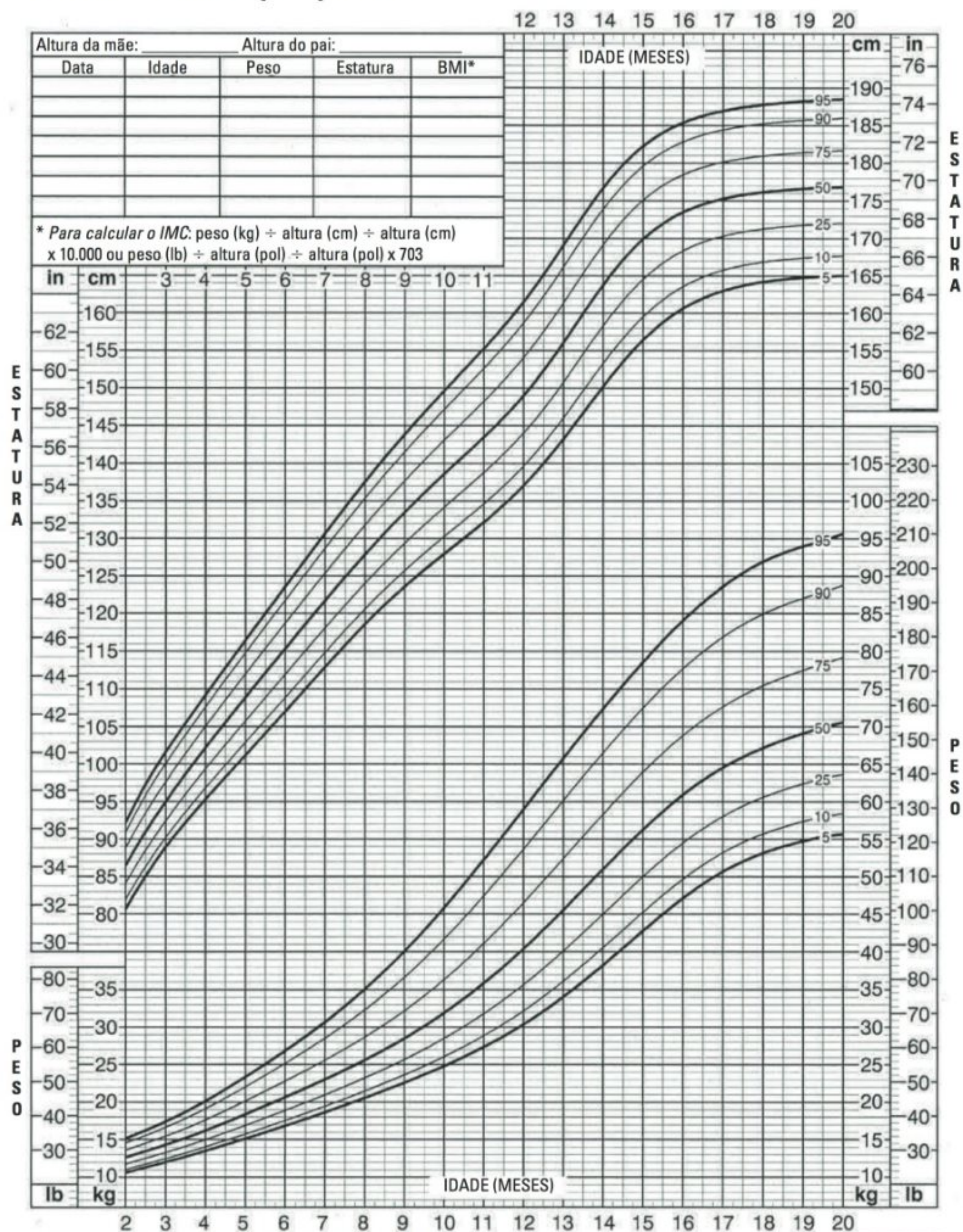
Gráficos de Estatística de Crescimento do National Center for Health

Dois a 20 anos: meninos

Percentis de altura e peso por idade

NOME _____

REGISTRO nº _____



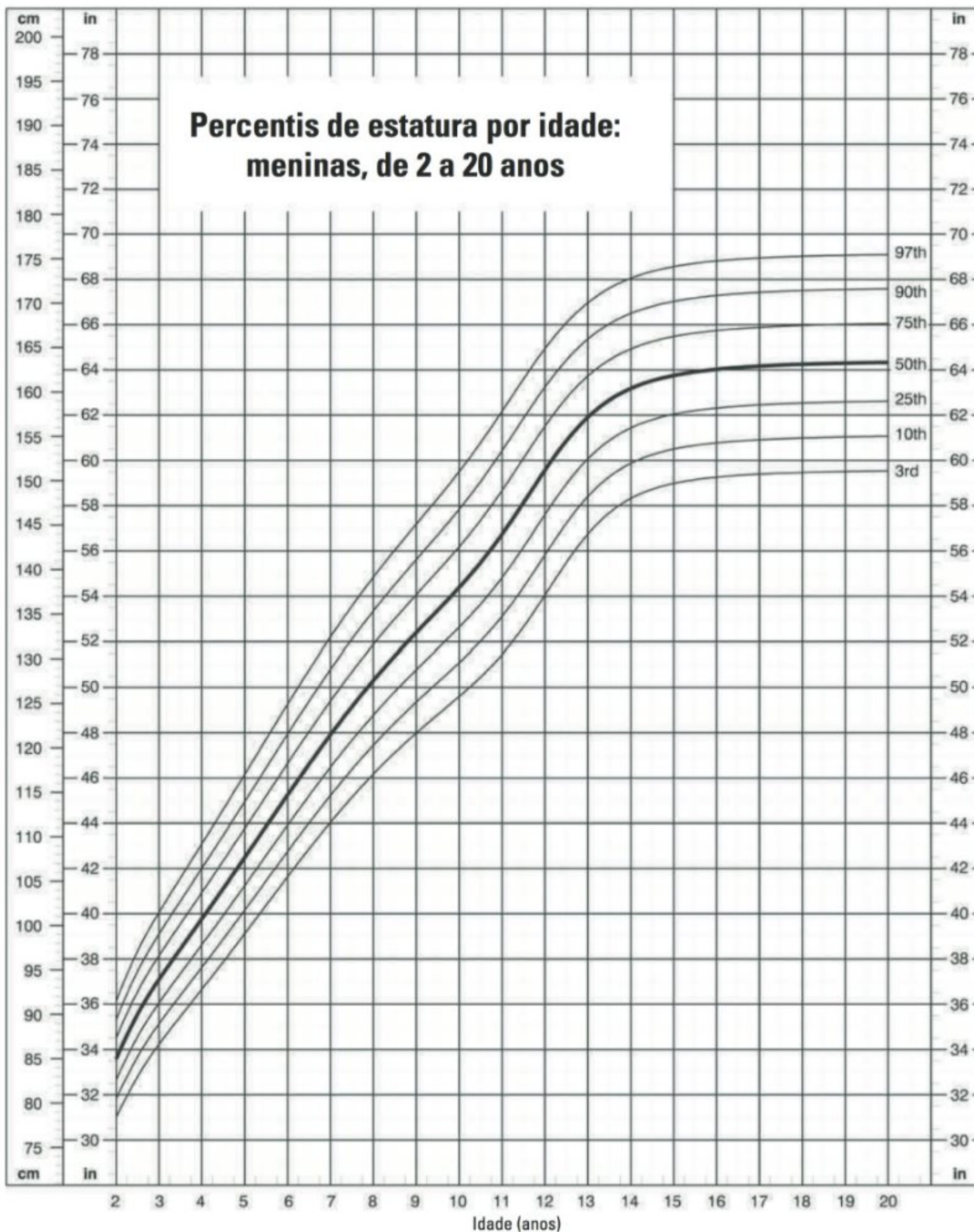
Publicado em 30 de maio de 2000 (modificado em 20/04/2001).

Fonte: Desenvolvido pelo National Center for Health Statistics com colaboração do National Center for Chronic Diseases Prevention and Health Promotion (2000).

[HTTP://www.cdc.gov/growthcharts](http://www.cdc.gov/growthcharts)

SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Gráficos de crescimento do CDC: Estados Unidos



Publicado em 30 de maio de 2000 (modificado em 20/04/2001).

Fonte: Desenvolvido pelo National Center for Health Statistics com colaboração do National Center for Chronic Diseases Prevention and Health Promotion (2000).



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™



D

Valores de Isotonicidade

Substância química	MM	E ^{1%} _{NaCl}	V ^{1g}	ΔT ₁ ^{1%}	% concentração iso-osmótica
Acetato de potássio	98,15	0,59	65,5	0,34	1,53
Acetato de sódio, anidro	82,03	0,77	85,5	0,44	1,18
Acetato de sódio	136,08	0,46	51,1	0,26	2,03
Acetilcisteína	163,20	0,20	22,2	0,11	4,58
Ácido aminoacético (glicina)	75,07	0,41	45,6	0,23	2,20
Ácido aminocaproico	131,18	0,26	28,9	0,14	3,52
Ácido ascórbico	176,12	0,18	20,0	0,11	5,94
Ácido bórico	61,84	0,50	55,7	0,29	1,9
Ácido cítrico	192,13	0,18	20,0	0,09	5,52
Ácido L-glutâmico	147,13	0,25	27,8	0,14	
Ácido láctico	90,08	0,41	45,6	0,23	2,3
Ácido nicotínico	123,11	0,25	27,8	0,14	
Ácido p-amino-hipúrico	194,19	0,13	14,4	0,07	
Ácido tartárico	150,09	0,25	27,8	0,14	3,9
Ácido tânico	NA	0,03	3,3	0,01	
Álcool benzílico	108,14	0,17	18,9	0,09	
Álcool desidratado	46,07	0,70	77,8	0,40	1,28
Álcool feniletílico	122,17	0,25	27,8	0,14	
Álcool isopropílico	60,10	0,53	58,9	0,30	1,71
Álcool polivinílico (99% hidrolisado)	NA	0,02	2,2	0,00	
Álcool USP (95%)	46,07	0,65	72,2	0,37	1,39
Aminofilina di-hidrato	456,46	0,17	19,0	0,10	
Amobarbital sódico	248,26	0,25	27,8	0,14	3,6
Ampicilina sódica	371,39	0,16	17,8	0,09	5,78
Antipirina	188,23	0,17	19,0	0,09	6,81
Ascorbato de sódio	198,11	0,32	35,6	0,18	2,99
Bacitracina	NA	0,05	5,6	0,02	
Barbital sódico	206,18	0,30	33,3	0,17	3,12
Benzoato de sódio	144,11	0,40	44,3	0,23	2,25
Besilato de mesoridazina	544,75	0,07	7,8	0,04	
Bicarbonato de sódio	84,00	0,65	72,3	0,38	1,39
Bicloreto de mercúrio	271,50	0,13	14,3	0,07	
Bissulfato de quinina	422,50	0,09	10,0	0,05	
Bissulfito de sódio	104,06	0,61	67,7	0,35	1,5
Bitartarato de adrenalina	333,29	0,18	20,0	0,09	5,7
Bitartarato de metaraminol	317,30	0,20	22,2	0,11	5,17
Borato de sódio · 10H ₂ O	381,37	0,42	46,7	0,24	2,6
Brometo de demecário	716,61	0,12	13,3	0,06	
Brometo de neostigmina	303,20	0,22	20,0	0,12	
Brometo de piridostigmina	261,12	0,22	24,4	0,12	4,13
Brometo de propantelina	448,40	0,11	12,2	0,06	
Bromidrato de escopolamina	438,32	0,12	13,3	0,06	7,85
Bromidrato de hidroxianfetamina	232,12	0,26	28,9	0,15	3,71
Bromidrato de hiosciamina	370,29	0,19	21,1	0,10	
Bromidrato de homatropina	356,26	0,17	19,0	0,09	5,67
Butabarbital sódico	234,23	0,27	30,0	0,15	3,33
Cafeína	194,19	0,08	9,0	0,05	
Cafeína e benzoato de sódio	NA	0,25	29,0	0,28	
Carbacol	182,65	0,36	40,0	0,20	2,82
Carbenicilina dissódica	422,36	0,20	22,2	0,11	4,40
Carbonato de lítio	73,89	1,06	117,8	0,6	0,92
Carbonato de sódio, anidro	105,99	0,70	77,8	0,40	1,32
Carbonato de sódio, monoidratado	124,00	0,60	66,7	0,34	1,56
Carboximetilcelulose sódica	NA	0,03	3,3	0,01	
Cefalotina sódica	418,42	0,17	18,9	0,09	6,80

Substância química	MM	E ^{1%} _{NaCl}	V ^{1%}	ΔT ₁ ^{1%}	% concentração iso-osmótica
Cefapirina sódica	445,45	0,13	14,4	0,07	7,80
Cefazolina sódica	476,49	0,13	14,4	0,07	
Ceforanida	519,56	0,12	13,3	0,06	
Cefotaxima sódica	477,45	0,15	16,7	0,08	
Cefoxitina sódica	449,44	0,16	17,8	0,09	
Ceftazidima · 5H ₂ O	636,65	0,09	10,0	0,04	
Ceftizoxima sódica	405,39	0,15	16,7	0,08	
Ceftriaxona sódica	661,60	0,13	14,4	0,07	
Cefuroxima sódica	446,37	0,13	14,4	0,07	
Ciclofosfamida	279,10	0,10	11,1	0,06	
Citarabina	243,22	0,11	12,2	0,06	8,92
Citrato de dietilcarbamazina	391,42	0,14	15,6	0,08	6,29
Citrato de orfenadrina	461,50	0,13	14,4	0,07	
Citrato de sódio	294,10	0,31	34,4	0,17	3,02
Cloranfenicol	323,14	0,10	11,0	0,06	
Cloreto de amônio	53,50	1,08	120,00	0,64	
Cloreto de benzalcônio	360 (média)	0,16	17,8	0,09	
Cloreto de benzetônio	448,09	0,05	5,6	0,02	
Cloreto de betanecol	196,68	0,39	43,3	0,22	3,05
Cloreto de cálcio anidro	110,99	0,70	77,8	0,40	1,29
Cloreto de cálcio · 2H ₂ O	147,02	0,51	56,7	0,29	1,70
Cloreto de edrofônio	201,70	0,31	34,4	0,17	
Cloreto de magnésio · 6H ₂ O	203,30	0,45	50,0	0,26	2,02
Cloreto de metacolina	195,69	0,32	35,7	0,18	3,21
Cloreto de potássio	74,55	0,76	84,3	0,43	1,19
Cloreto de pralidoxima	172,62	0,32	35,6	0,18	2,87
Cloreto de succinilcolina · 2H ₂ O	397,34	0,20	22,2	0,11	4,48
Cloreto de sódio	58,45	1,00	111,0	0,58	0,9
Cloreto de tubocurarina · 5H ₂ O	785,77	0,13	14,4	0,07	
Cloreto de zinco	136,30	0,61	67,8	0,35	
Cloridato de tetraciclina	480,91	0,14	15,7	0,07	
Cloridato de tolazolina	196,68	0,34	37,8	0,19	3,05
Cloridrato de adrenalina	219,66	0,29	32,3	0,16	3,47
Cloridrato de amantadina	187,71	0,31	34,4	0,18	2,95
Cloridrato de amitriptilina	313,87	0,18	20,0	0,10	
Cloridrato de anileridina	425,40	0,19	21,1	0,10	5,13
Cloridrato de antistina	301,81	0,18	20,0	0,11	
Cloridrato de apomorfina	312,79	0,14	15,7	0,08	
Cloridrato de benoxinato	344,88	0,18	20,0	0,10	
Cloridrato de betazol	184,07	0,51	56,7	0,29	
Cloridrato de bromodifenidramina	370,72	0,17	18,9	0,10	
Cloridrato de bupivacaína	342,90	0,17	18,9	0,09	5,38
Cloridrato de cetamina	274,19	0,21	23,3	0,12	4,29
Cloridrato de ciclizina	302,85	0,20	22,2	0,12	
Cloridrato de ciclopentolato	327,85	0,20	22,2	0,11	5,30
Cloridrato de clordiazepóxido	336,22	0,22	24,4	0,12	5,50
Cloridrato de cloroprocaína	307,22	0,20	22,2	0,10	
Cloridrato de clorpromazina	355,33	0,10	11,1	0,05	
Cloridrato de clortetraciclina	515,35	0,10	11,1	0,06	
Cloridrato de cocaína	339,82	0,16	17,7	0,09	6,33
Cloridrato de dibucaína	379,92	0,13	14,3	0,08	
Cloridrato de diciclomina	345,96	0,18	20,0	0,10	
Cloridrato de diclonina	325,88	0,24	26,7	0,13	
Cloridrato de difenidramina	291,81	0,27	22,0	0,15	
Cloridrato de dipivefrina	387,90	0,17	18,9	0,09	

Substância química	MM	E ^{1%} _{NaCl}	V ^{1g}	ΔT ₁ ^{1%}	% concentração iso-osmótica
Cloridrato de dobutamina	337,84	0,18	20,0	0,10	
Cloridrato de dopamina	189,64	0,30	33,3	0,17	3,11
Cloridrato de doxapram mono-hidrato	432,98	0,12	13,3	0,07	
Cloridrato de efedrina	201,69	0,30	33,3	0,18	3,2
Cloridrato de emetina	553,56	0,10	11,0	0,06	
Cloridrato de espectinomicina	495,35	0,16	17,8	0,09	5,66
Cloridrato de etilidrocupreína	376,92	0,17	19,0	0,09	
Cloridrato de etilmorfina	385,88	0,16	17,7	0,08	6,18
Cloridrato de etil éster de metildopa	275,73	0,21	23,3	0,12	4,28
Cloridrato de eucatropina	327,84	0,18	20,0	0,11	
Cloridrato de fenacaína	352,85	0,20	17,7	0,10	
Cloridrato de fenilefrina	203,67	0,32	32,3	0,18	3,0
Cloridrato de hidralazina	196,64	0,37	41,1	0,21	
Cloridrato de hidromorfona	321,81	0,22	24,4	0,12	6,39
Cloridrato de hidroxizina	447,84	0,25	27,8	0,13	6,32
Cloridrato de imipramina	316,88	0,20	22,2	0,11	
Cloridrato de isoetarina	275,77	0,23	25,6	0,13	4,27
Cloridrato de L-arginina	210,66	0,30	33,3	0,17	3,43
Cloridrato de labetalol	364,87	0,19	21,1	0,10	
Cloridrato de levobunolol	327,85	0,12	13,3	0,07	
Cloridrato de licomicina	443,01	0,16	17,8	0,09	6,60
Cloridrato de lidocaína	288,82	0,22	24,4	0,12	4,42
Cloridrato de mafenida	222,72	0,27	30,0	0,15	3,55
Cloridrato de meperidina	283,79	0,22	24,3	0,12	4,8
Cloridrato de mepivacaína	282,82	0,21	23,3	0,11	4,6
Cloridrato de metadona	345,92	0,18	20,0	0,10	8,59
Cloridrato de metanfetamina	185,69	0,37	41,0	0,20	2,75
Cloridrato de meticaína	292,82	0,20	22,3	0,12	
Cloridrato de metilfenidato	269,77	0,22	24,4	0,12	4,07
Cloridrato de metoclopramida	354,27	0,15	16,7	0,08	
Cloridrato de metotrimeprazina	364,94	0,10	11,1	0,06	
Cloridrato de minociclina	493,95	0,10	11,1	0,05	
Cloridrato de morfina	375,84	0,15	16,7	0,08	
Cloridrato de nafazolina	246,73	0,27	25,7	0,15	3,99
Cloridrato de naloxona	363,84	0,14	15,6	0,08	8,07
Cloridrato de oxicodona	351,82	0,14	15,6	0,08	7,4
Cloridrato de oximetazolina	296,84	0,22	24,4	0,12	4,92
Cloridrato de oximorfona	337,81	0,16	17,8	0,08	
Cloridrato de oxitetraciclina	496,91	0,14	15,6	0,08	
Cloridrato de papaverina	375,86	0,10	11,1	0,06	
Cloridrato de pilocarpina	244,72	0,24	26,7	0,13	4,08
Cloridrato de piperocaína	297,82	0,21	23,3	0,12	
Cloridrato de piridoxina	205,64	0,36	40,0	0,20	
Cloridrato de pramoxina	329,87	0,18	20,0	0,10	
Cloridrato de prilocaína	256,78	0,22	24,4	0,12	4,18
Cloridrato de procainamida	271,79	0,22	24,4	0,12	
Cloridrato de procaína	272,77	0,21	23,3	0,12	5,05
Cloridrato de promazina	320,89	0,13	14,4	0,07	
Cloridrato de prometazina	320,89	0,18	20,0	0,11	
Cloridrato de proparacaína	330,85	0,15	16,7	0,08	7,46
Cloridrato de propoxicaína	330,86	0,19	21,1	0,11	
Cloridrato de propranolol	295,80	0,20	22,2	0,12	
Cloridrato de quinina	396,91	0,14	15,7	0,07	
Cloridrato de ranitidina	350,87	0,18	20,0	0,10	
Cloridrato de ritodrina	323,81	0,20	22,2	0,11	

Substância química	MM	E ^{1%} _{NaCl}	V ^{1g}	ΔT ₁ ^{1%}	% concentração iso-osmótica
Cloridrato de tetracaína	300,82	0,18	20,0	0,11	
Cloridrato de tetra-hidrozolina	236,75	0,28	31,1	0,16	
Cloridrato de tiamina	337,27	0,25	27,8	0,13	4,24
Cloridrato de tioridazina	407,04	0,05	5,6	0,02	
Cloridrato de triflupromazina	388,89	0,09	10,0	0,05	
Cloridrato de trimetobenzamida	424,93	0,10	11,1	0,06	
Cloridrato de tripelenamina	291,83	0,30	24,3	0,17	
Cloridrato de vancomicina	1485,71	0,05	5,6	0,02	
Cloridrato de verapamil	491,06	0,13	14,4	0,07	
Cloridrato de xilometazolina	280,84	0,21	23,3	0,12	4,68
Cloridrato fenilpropanolamina	187,67	0,38	42,2	0,21	2,6
Clorobutanol hidratado	177,47	0,24	26,7	0,14	
Colistimetato sódico	1749,82	0,15	16,7	0,08	6,73
Cromolina sódica	512,34	0,14	15,6	0,08	
Cânfora	152,23	0,20	22,3	0,12	
D-frutose	180,16	0,18	20,0	0,10	5,05
Dexpantenol	205,25	0,18	20,0	0,10	5,60
Dextrose, anidra	180,16	0,18	20,0	0,10	5,05
Dextrose, mono-hidrato	198,17	0,16	17,7	0,09	5,51
Diatrizoato sódico	635,90	0,09	10,0	0,04	10,55
Dicloridrato de flufenazina	622,63	0,14	15,6	0,08	
Dicloridrato de trifluoperazina	480,43	0,18	20,0	0,10	
Dicloxacilina sódica mono-hidrato	510,32	0,10	11,1	0,06	
Dietanolamina	105,14	0,31	34,4	0,17	2,90
Difilina	254,24	0,10	11,1	0,05	
Difosfato sódico de menadiol	530,18	0,25	27,8	0,14	
Dimetilsulfóxido	78,13	0,42	46,7	0,24	21,6
Edetato dissódico	372,24	0,23	25,6	0,13	4,44
Edetato dissódico de cálcio	374,28	0,21	23,3	0,12	4,50
Edisilato de proclorperazina	564,15	0,06	6,7	0,03	
Etilenodiamina	60,10	0,44	48,9	0,25	
Fenobarbital sódico	254,22	0,24	26,7	0,13	
Fenol	94,11	0,35	39,0	0,19	2,8
Fenolsufonato de zinco	555,84	0,18	20,0	0,11	
Fluoresceína sódica	376	0,31	34,3	0,18	3,34
Fluoruracila	130,08	0,13	14,4	0,07	
Fosfato de amônio, dibásico	132,06	0,55	61,1	0,31	1,76
Fosfato de antazolina	363,36	0,20	22,2	0,11	
Fosfato de clindamicina	504,97	0,08	8,9	0,04	10,73
Fosfato de cloroquina	515,87	0,14	15,6	0,08	7,15
Fosfato de codeína	406,38	0,14	15,6	0,07	7,29
Fosfato de histamina	307,14	0,25	27,8	0,14	4,1
Fosfato de potássio, dibásico, anidro	174,18	0,46	51,1	0,26	2,11
Fosfato de potássio, monobásico	136,09	0,44	48,9	0,25	2,18
Fosfato de riboflavina (sódico)	514,36	0,08	8,9	0,04	
Fosfato de sódio, dibásico, anidro	141,98	0,53	59,0	0,30	1,75
Fosfato de sódio, dibásico · 12H ₂ O	358,21	0,22	24,3	0,12	4,45
Fosfato de sódio, dibásico · 2H ₂ O	178,05	0,42	46,7	0,24	2,23
Fosfato de sódio, dibásico · 7H ₂ O	268,08	0,29	32,3	0,16	3,33
Fosfato de sódio, monobásico (NaH ₂ PO ₄ · H ₂ O)	138,00	0,43	44,3	0,24	2,21
Fosfato de sódio, monobásico, anidro	119,98	0,46	51,1	0,26	2,1
Fosfato de sódio, monobásico di-hidratado	156,01	0,36	40,0	0,20	2,77
Fosfato dissódico de dexametasona	516,42	0,17	18,9	0,09	6,75

Substância química	MM	E ^{1%} _{NaCl}	V ^{1g}	ΔT ₁ ^{1%}	% concentração iso-osmótica
Glicerina	92,09	0,35	37,7	0,20	
Glicina (ver também ácido aminoacético)	75,07	0,41	45,6	0,23	2,19
Glicinato sódico de teofilina	NA	0,31	34,4	0,18	2,94
Gliconato de cálcio · H ₂ O	448,39	0,16	17,7	0,09	
Gliconato de quinidina	520,58	0,12	13,3	0,06	
Gliconato ferroso	482,18	0,15	16,7	0,08	
Glicopirrolato	398,34	0,15	16,7	0,08	7,22
Heparina sódica	NA	0,07	7,8	0,04	12,2
Hiclato de doxiciclina	1025,89	0,12	13,3	0,07	
Indigotindissulfonato sódico (índigo carmina)	466,36	0,30	33,3	0,17	
Iodeto de ecotiopato	383,23	0,16	17,8	0,09	
Iodeto de potássio	166,02	0,34	37,7	0,20	2,59
Iodeto de sódio	149,89	0,39	43,3	0,22	2,37
Iopamidol	777,09	0,03	3,3	0,01	
Isoniazida	137,14	0,25	27,8	0,14	4,35
Lactato de cálcio · 5H ₂ O	308,30	0,23	25,7	0,14	4,5
Lactato de pentazocina	375,51	0,15	16,7	0,08	
Lactato de sódio	112,06	0,55	61,1	0,31	1,72
Lactobionato de eritromicina	1092,25	0,07	7,8	0,04	
Lactose monoidratada	360,31	0,07	7,7	0,04	9,75
Laurilsulfato de sódio	288,38	0,08	8,9	0,04	
Levulinato de cálcio · 2H ₂ O	306,32	0,27	30,0	0,15	
Maleato de bronfeniramina	435,32	0,09	10,0	0,05	
Maleato de clorfeniramina	390,87	0,17	18,9	0,08	
Maleato de dexclorfeniramina	390,87	0,15	16,7	0,08	
Maleato de ergonovina	441,49	0,16	17,8	0,08	
Maleato de feniramina	356,42	0,16	17,8	0,09	
Maleato de metilergonovina	455,52	0,10	11,1	0,05	
Maleato de pirilamina	401,47	0,18	20,0	0,10	
Maleato de tietilperazina	631,77	0,09	10,0	0,05	
Maleato de timolol	432,49	0,13	14,4	0,07	
Manitol	182,17	0,17	18,9	0,09	5,07
Mentol	156,26	0,20	22,3	0,12	
Mesilato de benztropina	403,54	0,21	23,3	0,11	
Mesilato de deferoxamina	656,79	0,09	10,0	0,04	
Mesilato de fentolamina	377,47	0,17	18,9	0,09	8,23
Metabissulfito de sódio	190,10	0,67	74,4	0,38	1,38
Metanamina	140,19	0,23	25,6	0,12	3,68
Meticilina sódica	420,42	0,18	20,0	0,09	6,00
Metilbrometo de homatropina	370,29	0,19	21,1	0,10	
Metilssulfato de neostigmina	334,39	0,20	22,2	0,10	5,22
Metionina	149,21	0,28	31,1	0,16	
Metocarbamol	241,25	0,10	11,1	0,06	
Mezlocilina sódica	561,57	0,11	12,2	0,06	
Monoetanolamina	61,08	0,53	58,9	0,30	1,70
Mucato de isometepteno	492,65	0,18	20,0	0,09	4,95
Nafato de cefamandol	512,50	0,14	15,6	0,07	
Nafcilina sódica	436,47	0,14	15,6	0,07	
Nicotinamida	122,13	0,26	29,0	0,14	4,49
Nitrato de pilocarpina	271,27	0,23	25,7	0,13	
Nitrato de potássio	85,11	0,56	62,2	0,32	1,62
Nitrato de prata	169,89	0,33	36,7	0,19	2,74
Nitrato de sódio	84,99	0,68	75,7	0,39	1,36

Substância química	MM	E ^{1%} _{NaCl}	V ^{1g}	ΔT ₁ ^{1%}	% concentração iso-osmótica
Nitrito de sódio	69,00	0,84	93,3	0,48	1,08
Novobiocina sódica	634,62	0,08	8,9	0,04	
Oxacilina sódica	441,44	0,17	18,9	0,09	6,64
p-aminosalicilato sódico	153,14	0,29	32,2	0,16	3,27
Pantotenato de cálcio	476,54	0,19	21,1	0,10	5,6
Paraldeído	132,16	0,25	27,8	0,14	3,65
Penicilina G potássica	372,47	0,18	20,0	0,11	
Penicilina G procaína	588,71	0,10	11,0	0,06	
Penicilina G sódica	356,38	0,18	20,0	0,11	
Pentobarbital sódico	248,26	0,25	27,8	0,14	
Permanganato de potássio	158,04	0,39	43,3	0,22	
Piperacilina sódica	539,54	0,11	12,2	0,06	
Polietilenoglicol 1500	NA	0,06	6,7	0,03	10,00
Polietilenoglicol 1540	NA	0,02	2,2	0,01	
Polietilenoglicol 300	NA	0,12	13,3	0,06	6,73
Polietilenoglicol 4000	NA	0,02	2,2	0,00	
Polietilenoglicol 400	NA	0,08	8,9	0,04	8,50
Polissorbato 80	NA	0,02	2,2	0,01	
Povidona	NA	0,01	1,11	0,00	
Propilenoglicol	76,10	0,43	47,8	0,25	2,10
Propionato de sódio	96,07	0,61	67,7	0,35	1,47
Resorcinol	110,11	0,28	31,1	0,16	3,3
Sacarose	342,30	0,08	9,0	0,04	9,25
Salicilato de fisostigmina	413,46	0,16	17,7	0,09	
Salicilato de sódio	160,11	0,36	40,0	0,20	2,53
Secobarbital sódico	260,27	0,24	26,7	0,13	3,9
Sorbato de potássio	150,22	0,41	45,6	0,23	2,23
Succinato sódico	162,05	0,32	35,6	0,18	2,90
Succinato sódico de cloranfenicol	445,19	0,14	15,6	0,07	6,38
Succinato sódico de metilprednisolona	496,54	0,09	10,0	0,05	
Sulbactam sódico	255,22	0,24	26,7	0,14	3,75
Sulfacetamida sódica	254,24	0,23	25,7	0,14	
Sulfadiazina sódica	272,26	0,24	26,7	0,13	4,24
Sulfamerazina sódica	286,29	0,23	25,7	0,13	4,53
Sulfametazina sódica	300,31	0,21	23,3	0,12	
Sulfanilamida	172,21	0,22	24,3	0,13	
Sulfapiridina sódica	271,27	0,23	25,6	0,13	4,55
Sulfatiazol sódico	304,33	0,22	24,3	0,12	4,82
Sulfato cúprico, anidro	159,61	0,27	30,0	0,15	4,09
Sulfato cúprico · 5H ₂ O	249,69	0,18	20,0	0,09	6,85
Sulfato de 8-hidroxiquinolina	388,40	0,21	23,3	0,11	9,75
Sulfato de anfetamina	368,50	0,22	24,3	0,12	4,23
Sulfato de atropina	694,85	0,13	14,3	0,07	8,85
Sulfato de butacaína	710,95	0,20	22,3	0,12	
Sulfato de canamicina	582,59	0,07	7,8	0,04	
Sulfato de capreomicina	NA	0,04	4,4	0,02	
Sulfato de dextroanfetamina	368,50	0,23	25,6	0,13	4,16
Sulfato de di-hidroestreptomicina	1461,43	0,06	6,7	0,03	21,4
Sulfato de efedrina	428,54	0,23	25,7	0,13	4,54
Sulfato de estreptomicina	1457,40	0,07	7,7	0,03	
Sulfato de fisostigmina	648,45	0,13	14,3	0,07	7,74
Sulfato de gentamicina	NA	0,05	5,6	0,03	
Sulfato de hiosciamina	712,86	0,15	16,7	0,08	
Sulfato de isoproterenol	556,63	0,14	15,6	0,07	6,65
Sulfato de magnésio, anidro	120,37	0,32	35,6	0,18	3,18

Substância química	MM	E ^{1%} _{NaCl}	V ^{1g}	ΔT _i ^{1%}	% concentração iso-osmótica
Sulfato de magnésio · 7H ₂ O	246,47	0,17	19,0	0,09	6,3
Sulfato de morfina	758,82	0,14	15,6	0,07	
Sulfato de neomicina	NA	0,12	12,3	0,06	
Sulfato de netilmicina	1441,56	0,07	7,8	0,04	
Sulfato de polimixina B	NA	0,09	10,0	0,04	
Sulfato de potássio	174,27	0,44	48,9	0,25	2,11
Sulfato de quinidina	782,96	0,10	11,1	0,06	
Sulfato de sódio, anidro	142,04	0,54	60,0	0,30	1,78
Sulfato de sódio · 10H ₂ O	322,19	0,26	28,9	0,14	3,95
Sulfato de terbutalina	548,65	0,14	15,6	0,08	6,75
Sulfato de zinco, seco	161,46	0,23	25,6	0,13	4,52
Sulfato de zinco · 7H ₂ O	287,56	0,15	16,7	0,08	7,65
Sulfato duplo de alumínio e potássio, Alúmen	474,39	0,18	20,0	0,10	6,35
Sulfito de sódio, dessecado	126,04	0,65	72,3	0,37	
Tartarato de antimônio e potássio	333,93	0,18	20,0	0,10	
Tartarato de levorfanol	443,50	0,12	13,3	0,06	
Tartarato de sódio · 2H ₂ O	230,08	0,33	36,7	0,19	2,72
Tartarato de trimeprazina	747,00	0,06	6,7	0,03	
Teofilina · H ₂ O	198,18	0,10	11,1	0,05	
Ticarcilina dissódica	428,40	0,20	22,2	0,11	4,62
Tiocianato de potássio	97,18	0,59	65,5	0,34	1,52
Tiopental sódico	264,32	0,27	30,0	0,15	3,5
Tiosulfato de sódio · 5H ₂ O	248,18	0,31	34,4	0,18	2,98
Tiotepa	189,22	0,16	17,8	0,09	5,67
Tobramicina	467,52	0,07	7,8	0,03	
Tosilato de bretilio	414,36	0,14	15,6	0,08	
Trietiodeto de galamina	891,54	0,08	8,9	0,04	
Trometamina	121,14	0,26	28,9	0,15	3,41
Tropicamida	284,36	0,09	10,0	0,05	
Ureia	60,06	0,52	57,8	0,30	1,73
Varfarina sódica	330,31	0,17	18,9	0,09	6,10
Vitelinato de prata forte	NA	0,08	9,0	0,04	
Vitelinato de prata leve	—	0,17	20,0	0,09	

MM, massa molecular do fármaco; E^{1%}_{NaCl}, equivalente de cloreto de sódio do fármaco na concentração de 1% (os valores podem variar um pouco com a concentração); V^{1g}, volume em mililitros de solução isotônica que pode ser preparada ao adicionar água a 1,0 g do fármaco; ΔT_i^{1%}, abaixamento do ponto de congelamento de uma solução a 1% do fármaco. Fontes (incluídas, mas não limitadas a):

1. Hammarlund ER, Pedersen-Bjergaard K. New isotonic solution values J Am Pharm Assoc Pract Ed 1958; 19: 39.
2. Hammarlund ER, Pedersen-Bjergaard K. A simplified graphic method for the preparation of isotonic solutions J Am Pharm Assoc. Sci Ed 1958; 47: 107-114.
3. Hammarlund ER, Pedersen-Bjergaard K. Hemolysis of erythrocytes in various iso-osmotic solutions J Pharm Sci 1961; 50: 24-30.
4. Hammarlund ER, Deming JD, Pedersen-Bjergaard K. Additional sodium chloride equivalents and freezing point depressions for various medicinal solutions J Pharm Sci 1965; 54: 160-162.
5. Hammarlund ER, Van Pevenage GL. Sodium chloride equivalents, cryoscopic properties and hemolytic effects of certain medicinals in aqueous solution J Pharm Sci 1966; 55: 1448-1451.
6. Fassett WE, Fuller TS, Hammarlund ER. Sodium chloride equivalents, cryoscopic properties and hemolytic effects of certain medicinals in aqueous solution II: Supplemental Values J Pharm Sci 1969; 58: 1540-1542.
7. Sapp C, Lord M, Hammarlund ER. Sodium chloride equivalents, cryoscopic properties, and hemolytic effects of certain medicinals in aqueous solution III: Supplemental Values J Pharm Sci 1975; 64: 1884-1886.
8. Hammarlund ER. Sodium chloride equivalents, cryoscopic properties and hemolytic effects of certain medicinals in aqueous solution IV: Supplemental Values J Pharm Sci 1981; 70: 1161-1163.
9. Hammarlund ER. Sodium chloride equivalents, cryoscopic properties and hemolytic effects of certain medicinals in aqueous solution section V: Supplemental Values J Pharm Sci 1989; 78: 519-520.
10. Budavari S., ed. The Merck index, 11th ed. Rahway, NJ: Merck, 1989; MISC 79-MISC 103.



Código de Ética para Farmacêuticos

Preâmbulo

Os farmacêuticos são profissionais de saúde que orientam as pessoas sobre o melhor uso dos medicamentos. Este Código, preparado e defendido pelos farmacêuticos, destina-se a declarar publicamente os princípios que formam a base fundamental do papel e a responsabilidade dos farmacêuticos. Tais princípios, com base nas virtudes e obrigações morais, foram estabelecidos para guiar os farmacêuticos nas relações com pacientes, profissionais da saúde e a sociedade.

- I. O farmacêutico respeita a relação contratual estabelecida entre o paciente e ele.
Considerar a relação paciente-farmacêutico como um contrato significa que o farmacêutico tem obrigações morais em resposta à confiança recebida pela sociedade. Em troca, um farmacêutico promete ajudar os indivíduos a alcançarem o melhor benefício de seus medicamentos, comprometendo-se com seu bem-estar e mantendo sua confiança.
- II. O farmacêutico promove o bem de cada paciente de forma cuidadosa, compassiva e confidencial.
O farmacêutico coloca a preocupação com o bem-estar do paciente no centro da prática profissional. Ao fazê-lo, o farmacêutico considera as necessidades declaradas pelo paciente, assim como aquelas definidas pela ciência da saúde. Um farmacêutico é dedicado a proteger a dignidade do paciente. Com atitude cuidadosa e espírito compassivo, um farmacêutico focaliza-se em servir o paciente de forma privativa e confidencial.
- III. O farmacêutico respeita a autonomia e a dignidade de cada paciente.
Um farmacêutico promove o direito à autodeterminação e reconhece a autoestima individual ao encorajar os pacientes a participarem nas decisões sobre sua saúde. Um farmacêutico comunica-se com os pacientes usando termos que possam ser compreensíveis. Em todos os casos, o farmacêutico respeita as diferenças pessoais e culturais entre pacientes.
- IV. O farmacêutico age com honestidade e integridade nas relações profissionais.
Um farmacêutico tem o dever de falar a verdade e agir com consciência. Um farmacêutico evita práticas discriminatórias, comportamentos ou condições de trabalho que prejudiquem o julgamento profissional e ações que comprometam a dedicação aos interesses dos pacientes.
- V. O farmacêutico mantém a competência profissional.
Um farmacêutico tem o dever de se manter atualizado sobre novos medicamentos, dispositivos e tecnologias que são disponibilizados e sobre os avanços da pesquisa em saúde.
- VI. O farmacêutico respeita os valores e as habilidades dos colegas e dos outros profissionais de saúde.
Quando apropriado, um farmacêutico consulta colegas ou outros profissionais de saúde ou o paciente. Um farmacêutico reconhece que os outros profissionais de saúde podem diferir nas suas opiniões e valores que aplicam no cuidado com o paciente.
- VII. Um farmacêutico serve às necessidades do indivíduo, da comunidade e da sociedade.
A obrigação principal de um farmacêutico é com o paciente. Entretanto, as obrigações de um farmacêutico podem, às vezes, ir além do indivíduo, para a comunidade e a sociedade. Nessas situações, o farmacêutico reconhece as responsabilidades que acompanham essas obrigações e age de acordo.
- VIII. O farmacêutico procura ser justo na distribuição dos recursos da saúde.
Quando os recursos para a saúde são alocados, um farmacêutico é justo e imparcial, ponderando as necessidades dos pacientes e da sociedade.

Adaptado pelos membros da American Pharmaceutical Association, 27 de outubro de 1994. Reimpresso com permissão.

Índice

Os números de páginas em *itálico* indicam as figuras; os números seguidos por um “t” indicam tabelas.

2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP- β -CD), 217-218
2-propanol, 212-214, 226-227, 567-568

A

Abbreviated New Drug Applications, 161

Abreviações

em veterinária, 670-671, 671-672t
evitando, 26-28
generalidades, 28-30
grau dos ingrediente, 178-180
nas prescrições, 720-722
potencialmente perigoso, 26t-28t
proibidas, 29-30
propensa a erro, 26t-28

Abreviações e símbolos médicos, 26t-28t

Absorção, 184-185, 706-707

Abuso de medicamentos, 67-68

Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP), 61

Acessulfame de Potássio NF, 281-282

Acetato fenilmercúrico, 227-228, 582-583

Acetato Mercúrico NF, 226-227

Ácido acético, 117-118

Ácido acético 2% em gotas, 118

Ácido Acético Diluído NF, 118

Ácido acético glacial, 117-118

Ácido Acético NF, 118

Ácido Acético para Irrigação USP, 118

Ácido Ascórbico USP, 235-237

Ácido benzoico, 223-224

Ácido Cítrico USP, 239

Ácido edético, 230-231, 583-584, 715-716

Ácido Edético NF, 238-239

Ácido Estéarico NF, 305

Ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), 230-231, 583-584, 715-716

Ácido Láctico USP, 119-120

Ácido sórbico, 224-225

Ácido Tartárico USP, 239

Ácidos, *ver também ácidos específicos por nome*
concentrados, 117-121

definição, 240

fracos, 699-702

Ácidos e bases fracos, 699-702

Acondicionamento

manipulação asséptica, 577-578

materiais, 187-188

Aconselhamento. *ver* Regra de Cowling para aconselhamento ao paciente, 131-132t

Aconselhamento ao paciente

ambiente, 71-73

avaliação do, 76-81

elementos da

administração, 73-76

fechamento, 76

interações medicamentosas, 75-76

introdução, 73-74

monitoramento da terapia, 75-76

obtendo dados, 73-74

orientações sobre o armazenamento, 75-76

precauções e efeitos colaterais, 75-76

reutilização da prescrição, 75-76

verificação da compreensão do paciente, 76

verificação do conhecimento do paciente, 73-75

lei estadual, 70-72

lei federal, 71-72

padrões de práticas profissional, 69-71

recomendações para, 71-74

Aconselhamento ao paciente sobre soluções oftálmicas, 589-591

ACVP (American College of Veterinary Pharmacists), 667-668

Adjuvantes em soluções oftálmicas, 582-583, 583-584t

Administração intradérmica, 619-620, 620-621

Administração intramuscular, 620-621, 622-623t

Administração intravenosa, 620-623

Administração intravenosa contínua, 622-623

Administração intravenosa intermitente, 622-623

Administração subcutânea, 619-621

Ágar, 575-576

Agentes acidificantes, 246t

Agentes alcalinizantes, 246t

Agentes de levigação, 492, 493t

Agentes dispersantes, 535-536

Agentes emulsificantes

classificação e características dos, 268-272

definição, 469

definições associadas com, 267

propriedades dos, 267-268

Agentes indutores de viscosidade

coloides de associação particulados, 263-266

definições associadas com, 247-249

derivados semissintéticos da celulose, 251-256

papel dos, 250

polímeros naturais, 256-262

polímeros sintéticos, 261-264

USP 30/NF 25, 250-251

Agentes molhantes, 438-439

Agentes para ajuste da tonicidade, 581-582, 585-586

Agentes para ajuste de pH

definições associadas com, 240

seleção, 241-246

usos dos, 240-241

Agentes quelantes

Ácido Cítrico USP, 239

Ácido Edético NF, 238-239

Ácido Tartárico USP, 239

adição a produtos farmacêuticos, 233

Edetato Dissódico de Cálcio USP, 238-239

Edetato Dissódico USP, 238-239

inibição da oxidação com, 234-235, 711

listados na USP 30 (NF 25), 235

propriedades dos, 234-235

Agentes redutores, 234-235

Agentes suspensores, 254t

Agentes tamponantes, 246

Agitadores magnéticos 177-178

Água, artigos oficiais, 207-211

Água altamente purificada, 208

Água de cal, 472-473

Água de hidratação, 120-124

Água desaerada, 233

Água potável, 173-174

Águas aromáticas, 395-396

Agulhas, 617-618, 619-623, 626-628

AIP (álcool isopropílico), 212-214, 226-227, 567-568

Alcoóis

como conservante para preparações tópicas, 226-227

veículos orais contendo, 286-287

Alcoóis de lanolina NF, 304

Alcoóis graxos, 494-495

Álcool, artigos oficiais, 211-214

Álcool, uso em crianças, 213-214, 548

Álcool benzílico, 223-224, 582-583

Álcool cetílico NF, 300-302

Álcool desidratado, 211-212

Álcool diluído NF, 212-213

Álcool estearílico NF, 304

Álcool etílico, 221-222, 226-227. *ver também*

Álcool

Álcool isopropílico (IPA), 212-214, 226-227, 567-568

Álcool Isopropílico Azeotrópico USP, 213-214

Álcool Isopropílico para Fricção USP, 213-214

Álcool Isopropílico USP, 212-213

Álcool para limpeza USP, 212-213

Alergias, 66-67

Alfadex, 217-218

Álgebra, 110-112

Alginato de Sódio NF, 259-260

Alíquotas

- generalidades, 135-137
 líquido-líquida, 143-146
 sólido-líquida
 método da quantidade mínima pesada, 141-143
 método do fator de diluição, 142-144
 sólido-sólida
 método da quantidade mínima pesada, 136-139
 método do fator de diluição, 138-141
 Aliquotas líquido-líquidas, 143-146
 Aliquotas sólido-líquidas
 método da QMP, 141-143
 método do fator de diluição, 142-144
 Aliquotas sólido-sólida
 método da QMP, 136-139
 método do fator de diluição, 138-141
 Alterações físicas
 forma cristalina, 694-695
 liquefação de ingredientes sólidos, 692-694
 lixiviação, 708-709
 precipitação a partir da solução, 694-707
 sorção, 706-708
 Alterações químicas
 complexação, 715-716
 deslocamento, 715
 epimerização, 716-717
 evolução de gás, 714-715
 hidrólise, 712-714
 oxidação, 708-712
 racemização, 716
 Altura na determinação da ASC, 723-725
 AMCP (Academy of Managed Care Pharmacy), 61
 AMDUCA (Animal Medicinal Drug Use Clarification Act, 1996), 668-670
 American Academy of Pediatrics, 213-214
 American Association of Racing Commissioners International (ARCI), 669-670
 American College of Veterinary Pharmacists (ACVP), 667-668
 American National Standards Institute (ANSI), 190-191
 American Pharmacists Association (APhA), 64-65, 69-71, 740
 American Society for Testing and Materials (ASTM), 190-191
 American Society for the Prevention of Cruelty to Animals (ASPCA), 675-676
 American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), 24-25, 563
 American Veterinary Medical Association, 666-667
 Aminoácidos, 646-648, 653
 Aminoácidos de cadeia ramificada, 653
 Aminoáfilina, 715
 Amostragem da desinfecção, 568-569
 Amostragem de ar, 574-576
 Amostragem de ar não viável, 574-576
 Amostragem de ar viável, 574-576
 Análise dimensional, 97-98
 Análise gravimétrica para preparações parenterais, 576-577
 Anatomia, animal, 670-675
 ANDA (Abbreviated New Drug Applications) for DESI, 161
 Anfotericina B, 705-706
 Animais, pedidos de fármacos e, 21-22. *ver também* Prática da farmácia veterinária
 Animais de companhia, 669-670
 Animais de desempenho, 669-670
 Animais de produção, 669-671
 Animal Drug Amendment, 1968, 668-669
 Animal Medicinal Drug Use Clarification Act, 1996 (AMDUCA), 668-670
 ANSI (American National Standards Institute), 190-191
 Antagonistas do receptor H₂ da histamina na NPT, 647-648
 Antessala, 563
 Antioxidantes
 agentes quelantes, 238-239
 definições associadas com, 232-233
 mecanismos de auto-oxidação, 234-235
 para sistemas aquosos, 235-237
 para sistemas oleosos, 236-239
 para soluções oftálmicas, 583-584
 prevenindo a oxidação, 233, 711
 propriedades dos, 234-235
 usos dos, 233
 USP 30-NF 25, 235
 APhA (American Pharmacists Association), 64-65, 69-71, 740
Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book), 162
 ARCI (American Association of Racing Commissioners International), 669-670
 Área de acesso limitado, 564
 Área de manipulação direta, 564
 Área de superfície corporal (ASC)
 animal, 670-674t
 em expressões de dose, 127-128
 equações para determinação da, 127-128
 nomogramas para determinação da, 723-725
 Áreas críticas, 564
 Áreas de manipulação asséptica, 567-568
 Áreas de manipulação separadas, 566-567
 Áreas para injeção, 620-621
 Armazenamento
 condições, 180-182
 monitoramento da esterilidade, 577-578
 orientações, 75-76
 Aroma de rosas, 282
 Aromas, 282
 ASC. *ver* área de superficial corporal
 ASHP (American Society of Health-System Pharmacists), 24-25, 563
 ASHP Guidelines on Managing Drug Product Shortages, 158
 ASHP Technical Assistance Bulletin on Compounding Nonsterile Products in Pharmacies, 172
 ASHP Technical Assistance Bulletin on Hospital Drug Distribution and Control, 24-25
 Aspartame NF, 280-281
 ASPCA (American Society for the Prevention of Cruelty to Animals), 675-676
 ASTM (American Society for Testing and Materials), 190-191
 Astragalus, 257-258
 Atenção: rótulo "A Lei Federal proíbe a transferência deste medicamento para outra pessoa", 41
 Atocoferol, 238-239
 Atuadores nasais, 588-589
 Autoclavagem, 573-574
 Auto-oxidação, 233
 Autoridade do veterinário para prescrever, 20-21
 Autoridade para prescrever, 20-21
 Avaliação de uso de medicamentos (DUE), 62-63
 Avaliação de uso de medicamentos (MUE)
 definições associadas com, 62-64
 histórico da, 64-65
 padrões de práticas profissionais, 64-66
 registros de perfil de medicamentos, 65-67
 Avaliação do conhecimento, paciente, 73-75
B
 Balança de torção, 194, 198-199
 Balanças
 capacidade, 190-191
 eletrônica
 procedimento de pesagem para, 199-200
 procedimento para pesar cápsulas com, 352-353
 testes para, 193, 195
 eletrônica de um único prato, 191-197, 199-201
 exatidão das, 191-192
 legibilidade, 190-192
 para manipulação não asséptica, 173-174
 prescrição, 191-197
 sensibilidade, 190-191
 torção de dois pratos, 191-192, 351-352
 Balanças de torção de dois pratos, 191-192, 351-352
 Balanças eletrônicas de prato único, 191-197, 199-201
 procedimento para pesar cápsulas com, 352-353
 Balanço de nitrogênio (NB), 655
 Banhos-maria termostatizados, 178-179
 Banhos-maria, 177-178
 Base de gelatina glicerinada, 361t
 Base opaca, pastilha dura, 360t
 Base para pastilha de chocolate, 360t, 381-384
 Base para supositório Fattyblend, 310-311
 Bases, 240, 699-702
 Bases de absorção, 295
 Bases de absorção anidras, 296t
 Bases de absorção hidrocarbonetos, 297t, 494-495
 Bases de absorção emulsionadas água em óleo, 296t-297t
 Bases de gelatina glicerinada, 310-312, 539-540
 Bases de hidrocarbonetos, 295, 296t-297t, 494-495
 Bases de polietilenoglicol, 311-312, 312-313t, 534-536, 539-540, 545-546
 Bases graxas para pastilhas moles, 359, 360t
 Bases hidrossolúveis, 296t, 299-301, 493
 Bases oleaginosas, 295, 296t-297t, 494-495
 Bases oleosas, 534-536, 538-540
 Bases para pomada
 classificação e características das, 295-301
 definições associadas às, 293-295
 ingredientes para, 300-305
 propriedades das, 295
 Bases para supositórios
 classificação e características das, 308-313
 definições associadas a, 307
 propriedades das, 307-309
 Bases para supositórios com surfactantes, 311-313
 Bases para supositórios dispersíveis em água, 311-313
 Bases semissólidas emulsionadas água em óleo, 494-495
 Bases semissólidas emulsionadas óleo-em-água, 297-298t, 264-265, 494-495
 Bases semissólidas removíveis pela água, 296t, 297-300, 494-495
 Bassorina, 257-258
 Bastões de vidro para agitação, 176-177
 Benzoato de potássio, 223-224
 Benzoato de sódio, 223-224
 Béqueres, 176-177
 Béqueres de vidro, 203-204
 Béqueres graduados, 203-204
 Best Pharmaceuticals for Children Act (2002), 129-130

- Betadex, 217-218
 BHA (hidroxianisol butilado), 237
 BHT (hidroxitolueno butilado), 237
 Bicarbonato de sódio injetável, 243-244
 Bissulfito de sódio (NaHSO_3), 236-237
 Blocos de papel para pomada, 176-177, 490-491
 BN (balanço de nitrogênio), 655
 BNDD (Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs), 42
 Boas práticas de fabricação (BPFs), 162, 179-180
Bolus, 622-623
 BPF (Boas práticas de fabricação atuais), 162, 179-180
 British Pharmacopeia, 118
 Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs (BNDD), 42
- C**
- Cabines de segurança biológica, 563-565, 567-568, 573-574, 617
 Cadinhos, 176-177
 Cadinhos para evaporação, 176-177
 Caixas de lutas, 178-179
 Cálculos. *ver também* sistemas de medida
 alíquotas
 generalidades, 135-137
 líquidos-líquidas, 143-146
 sólidos-líquidas, 141-144
 sólidos-sólidas, 136-141
 de taxa de fluxo intravenoso, 624-627
 diluições em série
 líquido-líquidas, 143-146
 sólido-sólidas, 140-142
 em terapia medicamentosa, 100-105
 envolvendo ácidos concentrados, 117-121
 envolvendo álcool USP, 115-118
 envolvendo compostos contendo água de hidratação, 120-124
 envolvendo sais, 120-124
 envolvendo soluções de formaldeído, 120-121
 farmacêuticos
 análise dimensional, 97-98
 fórmulas matemáticas, 98-99
 generalidades, 95-97
 proporção, 97
 razão, 97
 isotonicidade
 generalidades, 147-149
 método do abaixamento do ponto de congelamento, 148-150
 método do equivalente em cloreto de sódio, 150-151
 método L_{50} , 153-154
 método USP, 151-153
 misturando dois ou mais fármacos em uma seringa, 626-629
 misturando ou diluindo preparações
 álgebra, 110-112
 exemplos de problemas, 112-116
 ligação, 111-113
 percentual, 110
 Cálculos farmacêuticos
 análise dimensional, 97-98
 fórmulas matemáticas, 98-99
 generalidades, 95-97
 razão, 97
 Caldo de soja tripticase, 575-576
 Calor seco, 573-574
 Capacidade
 balança de torção de dois pratos, 191-192, 351-352
 balança e peso, 190-191
 eletrônica de um prato, 191-193
 vidraria volumétrico, 200-201
 Capacidade metabólica, animal, 674-675
 Capacidade tamponante, 240-241
 Capacidade termorreguladora dos animais, 674-675
 Capelas de contenção sem ductos, 178-179
 Capelas de exaustão para laboratório, 178-179
 Capelas de fluxo laminar, 564-568, 573-574, 617
 Capelas de fluxo laminar horizontal, 564-565, 565-566
 Capelas de fluxo laminar vertical, 564-565, 565-566
 Cápsulas
 cápsula de gelatina mole, 357-358, 441-442
 cápsulas de gelatina dura
 generalidades, 349-351
 industrializadas, 353-357
 manipulação com ingredientes líquidos, 357
 máquinas para enchimento de cápsulas, 351-354
 preenchimento manual com ingredientes secos, 350-352
 definições, 348
 determinação do prazo de validade, 364
 estabilidade, 364
 números inteiros e frações, 442-443
 sensibilidade à umidade, 56-57
 usos, 349
 Cápsulas de gelatina, 349, 350t
 Cápsulas de gelatina dura
 generalidades, 349-351
 industrializadas, 353-357
 manipulação com ingredientes líquidos, 357
 máquinas para preenchimento de cápsulas, 351-354
 preenchimento com ingredientes secos, 350-352
 Cápsulas de gelatina mole, 357-358, 441-442
 Carbômero NF, 261-262
 Carboximetilcelulose sódica (CMC sódica), 287-288, 352-353
 Carboximetilcelulose Sódica USP, 252-254
 Carcinógenos, 184-185
 Carnívoros, 674-675
 Carragenana NF, 260-261
 CDCP (Center for Disease Control and Prevention), 126-127, 183-184
 Celsius, 90-92
 Celsius, Anders, 90-91
 Celulose microcristalina, 265-266
 diluyente para cápsulas, 352-353
 Center for Disease Control and Prevention (CDCP), 126-127, 183-184
 Centipoise, 247
 Cera Branca NF, 302-303
 Cera de Ésteres Cetílicos NF, 300-301
 CGPM (Conference Generale des Poids et Mesures), 84-85
 Cisplatina, degradação por deslocamento, 715
 Cloreto de benzalcônio (BAC), 228-231, 582-583
 Cloreto de benzalcônio, 228-231, 582-583
 Cloreto de Cetilpiridínio, 229-230
 Cloreto de polivinila (PVC) problemas com sorção e lixiviação, 706-709
 Clorobutanol, 229-230, 582-583
 Coalescência, 469
 Cobertura da pele, animal, 671-674
 Código de ética para farmacêuticos, 739-740
 Coeficiente de partição, 706-707
 Colesterol NF, 304-305
 Collaborative Pharmacy Practice Agreement, 20-21
 Colódio, 490
 Coloides, 705-707
 Coloides de associação particulados, 263-266
 Combat Methamphetamine Epidemic Act (2005), 43
 Compatibilidade
 definições associadas com, 688-689
 emulsões de sabão nascente, 472-473
 responsabilidade pela provisão de medicamentos de qualidade, 689-692
 Complexação, 715-716
 Compliance Policy Guides (CPGs), 162-164, 666-667
 Componentes de medicamentos, definição, 178-179
 Comportamento, animal, 674-676
 Compostos polihidroxilados, 278-279
 Comprehensive Methamphetamine Control Act (1996), 43
 Comprimidos bucais, 180-181
 Comprimidos moldados, 349, 363-364
 Comprimidos sublinguais, 180-181
 Conceito Q_{10} , 713, 714
 Concentração
 generalidades, 100-101
 interpretação, 128-130
 misturando ou diluindo preparações
 álgebra, 110-112
 exemplos de problemas, 112-116
 ligação, 111-113
 percentual, 110
 na terapia medicamentosa, 104-110
 produtos tópicos, 125-117
 Concepts in Managed Care Pharmacy Series: Pharmaceutical Care, 65-66
 Conference Generale des Poids et Mesures (CGPM), 84-85
 Conjuntos para infusão intravenosa, 624-625, 624-626
 Conservação de emulsões de sabão nascente, 472-473
 Conservantes. *ver* conservantes antimicrobianos
 Conservantes antimicrobianos
 contraindicações, 220
 definições, 219
 em formulações semissólidas, 498
 estratégias alternativas, 220
 formulações livres de conservantes, 230-231
 para formas farmacêuticas orais
 ácidos orgânicos, 223-226
 ésteres do ácido *p*-hidroxibenzoico, 225-227
 generalidades, 221-224
 para preparações tópicas
 ácidos orgânicos, 226-227
 alcoóis e glicóis, 226-227
 derivados orgânicos do mercúrio, 226-228
 sais de bases de amônio quaternário, 227-230
 para produtos oftálmicos, 229-231, 582-584
 para soluções nasais, 584-585
 propriedades das, 220-221
 quando não são necessários, 220
 soluções para inalação, 585-586
 usos dos, 219-220
 USP 30-NF 25, 221
 Conservantes de amônio quaternário, 471
 Conta-gotas medicinais, 202-203
 Conta-gotas medicinais graduados, 202-203
 Conta-gotas medicinais não graduados, 202-203
 Contaminação por alumínio, 655
 Controlled Substances Act (1970), 42
 Conveniência da medicação, 66-67

- Conversão
 pesos e volumes, 90-91
 temperatura, 90-93
 Corantes com tonalidades da pele, 273
 Corantes em medicamentos e preparações farmacêuticas, 273-277
 Corantes FD&C (Food, Drug and Cosmetic), 274t, 275, 276-277t
 Corantes Food, Drug, nad Cosmetic (FD&C), 274t, 275, 276-277t
 Corantes naturais, 274
 Corantes sintéticos, 274-275
 Corrosivos, 184-185
 CPGs (Compliance Polivy Guides), 162-164, 666-667
 Crack, 43
 Cremagem de emulsões, 469-470
 Creme, 294, 490
 Creme EMLA, 693
 Cremes evanescentes, 305
 CSBs (cabines de segurança biológica), 563-565, 567-568, 573-574, 617
- D**
 DEA (Drug Enforcement Administration), 43
 DEG (dietilenoglicol), 214-215
 Densidade
 aplicações farmacêuticas para, 94-95
 definições associadas com, 92-93
 generalidades, 92-94
 Densidade relativa, 92-95
 Densidades dos líquidos, 495-496t
 Depuração da creatinina, 133-134
 Derivados semissintéticos da celulose, 251-256
 Desenho de instalação para manipulação asséptica, 573-575
 DESI (Drug Efficacy Study Implementation), 161
 Desinfetantes, 564
 Despirogenização, 573-574
 Determinação ácido-base, 700-701
 Dextrose, 646-649, 654
 Diastereoisômeros, 716
 Dietilenoglicol (DEG), 214-215
 Diluição geométrica, 319-320
 Diluições em série
 generalidades, 135-137
 líquido-líquidas, 143-146
 sólido-sólidas, 140-142
 Diluições em série de sólido-sólidas, 140-142
 Diluições em série líquido-líquido, 143-146
 Diluindo preparações
 álgebra, 110-112
 exemplos de problemas, 112-116
 ligação, 111-113
 percentual, 110
 Dióxido de Silício Coloidal NF, 264-265
 Dispensação, 19-20
 Dispensadores, 44-46
 Dispersão uniforme, 439-441
 Dispositivos de transferência de frasco de sistema fechado, 564, 571-572
 Dispositivos para transferência por sistema fechado, 564, 571-572
 Dissolução
 capacidade das bases em absorver solventes, 494-495
 de sólidos, 399-401
 escolhendo solventes, 493-494
 tipos de solventes, 493-494
 Dose, interpretação para a seleção do produto, 128-130
 Doses individuais, 125
 Drug efficacy Study Implementation (DESI), 161
 Drug Enforcement Administration (DEA), 43
 Drug Information Handbook, 145-146
 Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act, 162
 DUE (Avaliação do uso de medicamentos), 62-63
 Duplicação terapêutica, 66-67
 DUR, 62-63
 DUR. *ver* Revisão de utilização de medicamentos
 DUR prospectiva, 61-63
 DUR retrospectiva, 62-63
- E**
 Edetato dissódico (EDTA), 230-231, 583-584, 715-716
 Edetato dissódico, 716
 Edetato Dissódico de Cálcio USP, 238-239
 Edetato Dissódico USP, 238-239
 EDTA (ácido etilenodiaminotetracético), 230-231, 583-584, 715-716
 Edulcorante, 276-282
 Efeitos agudos, 184-185
 Efeitos colaterais, 75-76
 Elementos-traço em TPN, 647-648, 652-654
 Eletrólitos, 103, 647-649, 651-653
 Elixir Aromático NF, 286-287
 Elixir isoalcoólico (Isoelixir), 286-287
 Elixir simples, 286-287
 Elixires, 395-396
 Embalagem a granel para farmácia, 565-567
 Embalagens de medicamentos personalizadas para o paciente, 57-58
 Embalagens mnemônicas, 182-183
 Embalagens para supositórios, 538-539
 Embalagens tipo *blister*, 182-183
 Emitindo prescrições, 20-22
 Emolientes, 295
 Emulsão de Óleo Mineral USP, 471
 Emulsão óleo em água
 Emulsificação, 469
 incompatibilidade em emulsões semissólidas, 496-498
 Emulsificantes, sabões, 269
 Emulsificantes de sabão nascente, 269
 Emulsificantes polissorbato – éster de sorbitano, 474-475
 Emulsões, 220, 468. *ver também* emulsões líquidas; preparações semissólidas
 Emulsões a/o (água em óleo), 469
 Emulsões água em óleo (a/o), 469
 Emulsões de goma arábica, 470-471
 Emulsões de óleo de oliva em sabão nascente, 471
 Emulsões de sabão nascente, 471-473
 Emulsões de surfactantes não iônicos
 exemplos de cálculos, 475-476
 medida dos emulsificantes polissorbato-éster sorbitano, 474-475
 ordem de mistura, 474-475
 quantidade de emulsificante necessária, 473-475
 Emulsões de uso oral, 469
 Emulsões de uso tópico, 469
 Emulsões lipídicas injetáveis, 648-649, 651
 Emulsões líquidas
 compatibilidade química, 476
 definições associadas à, 468-469
 estabilidade física, 476
 estabilidade microbiológica, 476
 exemplos de prescrições, 477-488
 exigências para rotulagem 476
 manipulação
 emulsões de goma arábica, 470-471
 emulsões de sabão nascente, 471-473
 emulsões de surfactantes não iônicos, 472-476
 prazo de validade, 476
 propriedades das, 470
 tipos de, 469
 usos das, 469
 Emulsões o/a (óleo em água), 469
 Emulsões óleo em água (o/a), 469
 Emulsões primárias, 470
 Endotoxinas, 564-565
 Envelopes
 acondicionamento, 322-323
 definição, 316
 manipulação de, 321-322
 EPI (equipamentos de proteção individual), 176-177, 567-568, 571-572
 Epimerização, 716-717
 Epímeros, 716
 Equação, tampão, 241
 Equação de Arrhenius, 712-714
 Equação de Cockcroft-Gault, 133-134
 Equação de Henderson-Hasselbalch, 241
 Equação de Noyes-Whitney, 316, 401-402
 Equação de Van't Hoff, 148-149
 Equações de cinética química, 710-711
 Equações de degradação de fármacos, 710-711
 Equipamentos automáticos para manipulação (ACDs), 576-577, 655
 Equipamentos automáticos para manipulação, 576-577, 655
 Equipamentos de controle da contaminação, 566-567, 574-575
 Equipamentos de proteção individual (EPI), 176-177, 567-568, 571-572
 Equipamentos para aquecimento, 177-178
 Equipamentos para pesagem e medida
 balanças de prescrição, 191-197
 definições associadas a, 190-192
 padrões, 189-191
 papéis e pratos para pesagem, 197-199
 pesos, 195-198
 princípios gerais para, 190-191
 procedimentos recomendados, 198-201
 vidrarias volumétricas, 200-204
 Equivalência química e terapêutica (bioequivalência), 161-162
 Equivalentes, 102-103
 Erros. *ver* erros médicos
 Erros médicos
 abreviações e símbolos, 26t-28t, 28-30
 NCC MERP, 25, 27
 Programa de relato de erros de medicamentos, 25, 27
 pronúncia semelhante, nomes semelhantes de medicamentos, 29-31
 rastreamento e análise, 30-31
 solicitações por escrito, 25, 27-29
 solicitações verbais, 28-29
 Escovas, 176-177
 Espatulação, 318-319
 Espátulas, 174-176, 490-491
 Espátulas de aço inoxidável, 174-176
 Espátulas de aço inoxidável revestidas com Teflon, 174-176
 Espátulas de borracha (pão duro), 174-176
 Espátulas de borracha dura, 174-176
 Espíritos, 395-396
 Estabilidade, medicamentos
 alterações físicas
 forma cristalina, 694-695
 liquefação de ingredientes sólidos, 692-694
 lixiviação, 708-709
 precipitação a partir da solução, 694-707
 sorção, 706-708

- alterações químicas
 complexação, 715-716
 deslocamento, 715
 epimerização, 716-717
 evolução de gás, 714-715
 hidrólise, 712-714
 oxidação, 708-712
 racemização, 716
 definições associadas com, 688-689
 mantendo, 577-579
 responsabilidade pela provisão de medicamentos de qualidade, 689-692
- Estabilidade microbiológica, 402-403, 443
- Estágio de ruptura, 358
- Ésteres do ácido *p*-hidroxibenzoico, 225-227, 230-232
- Esterilidade, 566-567
- Esterilização final, 566-567
- Esterilização por calor úmido, 573-574, 587-589
- Esteroides anabolizantes, 44
- Estrutura da hemoglobina, 674-675
- Eventos adversos, 66-67, 578-579
- Evitando erros de medicamentos. *ver* erros de medicamento
- Evolução de gás, 714-715
- Exame de certificação para técnicos de farmácia, 159
- Exatidão, balança e pesagem, 191-192
- Exemplo de registro da manipulação, 166-167, 169-170
- Exigência de sódio na NPT, 649, 651
- Exigências de cálcio em NPT, 652-653
- Exigências de fluidos para NPT, 647-648
- Exigências de magnésio na NPT, 652-653
- Exigências de proteínas na NPT, 647-648
- Exigências de quilocalorias totais por dia em NPT, 649, 651
- Exigências legais
 aconselhamento ao paciente, 70-71
 para instalações e equipamentos para manipulação, 172
 para substâncias controladas, 42-43
 prática da farmácia veterinária
 algoritmo para aviamento de prescrições, 675-678
 considerações sobre as espécies, 670-676
 formas farmacêuticas 670-671
 generalidades, 668-670
 uso animal, 669-671
- Exophiala dermatitidis*, 165-166
- Extratos de alérgenos, 572
- F**
- Fahrenheit, 90-92
- Fahrenheit, Gabriel, 90-91
- FARAD (Food Animal Residue Avoidance Database), 670-671
- Farmacêuticos, 19-20, 45, 691
- Fármacos antigos, 160
- Fármacos cristalinos, 694
- Fármacos hidrofóbicos, liberação dos supositórios, 535-536
- Fármacos perigosos, 184-185, 185-186t, 323, 571-572
- Fase externa, 469
- Fase interna, 469
- Fase oleosa, emulsão de sabão nascente, 471-473
- Fator de densidade (FD) em formas farmacêuticas moldadas, 540, 541t, 542-545
- Fattibase, 309-311
- FD (fator de densidade) em formas farmacêuticas moldadas, 540, 541t, 542-545
- FDA (Food and Drug Administration)
 alerta de segurança sobre NPT, 650-651
 estabilidade do produto, 691-692
 informações específicas em veterinária, 666-667
 recomendações para solução nasal, 584-585
 regulamentações para manipulação e controle de qualidade de medicamentos, 162
 responsabilidade pela provisão de medicamentos de qualidade, 689-692
 soluções para inalação, 585-586
 soluções para irrigação, 586-587
- FDA Modernization Act of 1997 (FDAMA), 159, 162
- Federal Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act (1970), 42
- Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA), 156, 160-161, 668-669
- Fenilpropanolamina, 50-51
- Fichas de dados de segurança (MSDSs), 167, 169, 183-184, 442-443
- Filtração de preparações estéreis, 572
- Filtros de alta eficiência para partículas (HEPA), 564-565, 574-575, 617
- Filtros de membrana esterilizante, 587-588
- Filtros HEPA (filtro de alta eficiência para partículas), 564-565, 574-575, 617
- Finalizadores de cadeia em reações de oxidação, 234-235
- Fisiologia, animal, 674-675
- Fitas indicadoras, pH, 176-177
- Flavorizantes, 276-282
- Floculação, 442-443
- Fluxo laminar unidirecional, 566-567
- Fluxo newtoniano, 248, 249
- FOIS (Freedom of Information Summaries), 666-667
- Fontes de materiais, 187-188
- Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA), 156, 160-161, 668-669
- Food and Drug Administration. *ver* FDA
- Food Animal Residue Avoidance Database (FARAD), 670-671
- Forma cristalina, 694-695
- Forma hidratada dos fármacos, 120-124
- Formaldeído Sulfoxilato de Sódio NF, 236-237
- Formalina, 120-121
- Formas complexadas de fármacos, 121-124
- Formas de sal de fármacos, 121-124, 653, 697-699
- Formas éster de fármacos
 conversão da quantidade da forma ativa, 121-122
 hidrólise, 712-714
- Formas farmacêuticas. *ver também* emulsões líquidas; comprimidos moldados; pomadas; pós; preparações semissólidas; soluções; supositórios; suspensões; soluções oftálmicas; soluções para inalação; soluções nasais; formas farmacêuticas orais; preparação de formas farmacêuticas estéreis animal, 672-673t
 considerações legais sobre a prática da farmácia veterinária, 670-671
 considerações para seleção, 128-130
- Formas farmacêuticas de uso oral
 cápsulas
 de gelatina dura, 349-357
 de gelatina mole, 357-358
 usos, 349
 comprimidos moldados, 363-364
 conservantes antimicrobianos para ácidos orgânicos, 223-226
 ésteres do ácido *p*-hidroxibenzoico, 225-227
 generalidades, 221-224
 definições, 348-349
 estabilidade física, 364
- estabilidade química, 364
- exemplos de prescrições, 365-393
- pastilhas
 técnica de preparação de, 361-363
 tipos de, 358
 usos, 358
- prazos de validade, 364
- Formas farmacêuticas estéreis
 armazenamento, 577-578
 considerações sobre, 571-572
 definições associadas com, 563-567
 generalidades, 562-563
 mantendo a esterilidade, pureza e estabilidade, 577-579
 monitoramento do paciente e relatos de eventos adversos, 578-579
 níveis de risco de contaminação microbiana, 568-572
 pessoal, 566-569
 prazo de validade, 577-578
 procedimentos operacionais padrões, 575-577
 programa de garantia de qualidade, 578-579
 qualidade e controle ambientais, 573-576
 testes e verificações para liberação da preparação acabada, 576-578
 treinamento do paciente ou do cuidador, 578-579
 verificação da exatidão e esterilidade, 572-574
 verificação de dispositivos automáticos para manipulação, 576-577
- Fórmula padrão, 168
- Formulações "tudo em um", 646, 648-649
- Formulações 3 "três em um", 646, 648-649
- Formulações livres de conservante, 230-231. *ver também* conservantes antimicrobianos
- Formulário de consulta, 77-78
- Formulários de avaliação da consulta do paciente, 79
- Fórmulas de pastilhas, 360t-361t
- Fornos micro-ondas, 177-178
- Fósforo em NPT, 652-653
- Frações, 35-36
- Frasco aplicador, 397-398
- Frascos, 176-177
- Frascos conta-gotas, 587-588
- Frascos de dose única, 566-567, 571-572
- Frascos de prescrição graduados, 203-204
- Frascos de *spray* nasal, 588-589
- Frascos plásticos âmbar, 203-204
- Freedom of Information Summaries (FOIS), 666-667
- Funis, 174-176
- Funis para pós, 174-176
- G**
- Galato de Propila NF, 237-239
- Géis
 características dos, 296t, 300-301
 definições, 294-295, 490
 fórmulas, 298-299t
 generalidades, 300-301
- Géis de poloxâmero, 263-264, 297t
- Geleias, 490
- GHS (Globally Harmonized System), 187-188
- Glicerina, 223-224
- Glicerina USP, 214-215
- Glicóis, 226-227
- Globally Harmonized System (GHS), 187-188
- Goma adragante, 257-259
- Goma arábica. *ver também* emulsões de goma arábica, 470-471
 Generalidades, 256-258
 Goma Arábica NF, 256-258

Goma Xantana NF, 258-260
 Good Compounding Practices Applicable to State Licensed Pharmacies, NABP, 156
 Gotas oftálmicas. *ver também* administração de soluções oftálmicas, 590
 Gráfico de prescrições, 20-21
 Gráficos de crescimento, 727
 Graus de cerâmica, 174-175
 Graus de porcelana, 174-175
 Graus de Wedgwood, 173-175
 Grau e pistilo, 173-175
 Guiding Principles Supporting Appropriate Drug Use at the Patient and Population Level, 64-65

H

HA (hiperalimentação), 646
 Habilidades para manipulação asséptica, 566-569
 Hábitats, animal, 675-676
 Hábitos alimentares, animal, 674-675
 Hammarlund, E.R., 153
 Handbook of Injectable Drugs, 108-109
 Harrison Narcotics Act (1914), 42
 Hazard Communication Standard (HCS), 183-184
 Hazardous Materials Identification System (HMIS), 186-187
 HCS (Hazard Communication Standard), 183-184
 Health Care Finance Administration (HCFA), 63-64
 Health Insurance Portability and Accountability Act (1996), 72-73
 Heparina, 647-648, 705-706
 Herbívoros, 674-675
 Hidrólise, 712-714
 Hidrocortisona em NPT, 647-648
 Hidroxianisol butilado (BHA), 237
 Hidroxipropilcelulose NF, 255
 Hidroxitolueno butilado (BHT), 237
 Higiene pessoal, 567-568
 Hiperalimentação (HA), 646
 HMIS (Sistema de identificação de materiais perigosos [Hazardous Materials Identification System]), 186-187
 HP- β -CD (2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina), 217-218
 Hypromellose USP, 254-255

I

IACP (International Academy of Compounding Pharmacists), 160
 ICH (International Conference on Harmonization), 691
 Ictamol, 492-493
 ICVP (International College of Veterinary Pharmacists), 667-668
 Idade do paciente, 26-28
 Imiscível, definição, 468
 Inalação, 184-185, 398-399
 Indicações "Use conforme orientado", 28-29
 Indicações "Utilize se necessário", 28-29
 Informações omitidas, prescrições para pacientes ambulatoriais, 22-23
 Ingestão, 184-185
 Ingredientes
 abreviações de grau, 178-180
 concentração (quantidade de), 36-37
 definições associadas com, 178-180
 matérias-primas, 179-181
 medicamentos industrializados como, 180-181
 para bases de pomadas, 300-306
 prazo de validade, 54-55
 rotulagem de, 35-37

Ingredientes ativos, 178-179
 Ingredientes CP (quimicamente puros), 179-180
 Ingredientes de grau alimentício, 179-180
 Ingredientes de grau comercial, 179-180
 Ingredientes de grau cosmético, 179-180
 Ingredientes de grau técnico, 179-180
 Ingredientes grau AR (reagente analítico), 179-180
 Ingredientes inativos, 179-180
 Ingredientes líquidos, manipulando cápsulas de gelatina dura com, 357
 Ingredientes quimicamente puros (CP), 179-180
 Ingredientes USP, 179-180
 Ingredients do Food Chemical Codex (FCC), 179-180
 Ingredients FCC (Food Chemical Codex), 179-180
 Ingredients purificados, 179-180
 Injeções, 38-39, 398-399
 Insertes, 312-313, 533
 Insolúveis, pós hidrofílicos, 439-441
 Insolúveis, pós hidrofóbicos, 439-441
 Instalações de longa permanência para idosos (LTC), 63-64
 Instalações de longa permanência para idosos, 63-64
 Institute for Safe Medication Practices (ISMP), 25, 27
 Insuficiência hepática, 653
 Insuficiência hepática em, NPT, 653
 Interações medicamentosas, 66-67, 75-78
 International Academy of Compounding Pharmacists (IACP), 160
 International College of Veterinary Pharmacists (ICVP), 667-668
 International Conference on Harmonization (ICH), 691
 International Journal of Pharmaceutical Compounding, The (IJPC), 667-668
 International Organization for Standardization (ISO). *ver* ISO
 Inversão de fases em emulsões, 470
 Irritantes, 184-185
 ISMP (Institute for Safe Medication Practices), 25, 27
 ISO (International Organization for Standardization). *ver também* preparação de formas farmacêuticas estéreis
 classificação de material particulado no ar, 564t
 níveis de ação recomendados para contaminação microbiana, 569-570t
 qualidade e controle ambiental, 573-576
 Isolador para manipulação asséptica, 564-565, 567-568, 573-574, 617
 Isoladores de contenção, 564
 Isoladores de contenção para manipulação asséptica, 564, 567-568, 573-574, 617
 Isoladores de contenção para manipulação asséptica, 564, 567-568, 573-574, 617
 Isoladores para manipulação asséptica, 564-565, 567-568, 573-574, 617
 Isômeros, 716
 Isotonicidade
 cálculos
 generalidades, 147-149
 método do abaixamento do ponto de congelamento, 148-150
 método do equivalente em cloreto de sódio, 150-151
 método L_{ISO} , 153-154
 método USP, 151-153
 soluções oftálmicas, 581
 valores, 731-738
 IV Push, 622-623

J

JAVMA (Journal of the American Veterinary Medical Association), 666-668
 JCAHO (Joint Communication on Accreditation of Healthcare Organizations), 28-29
 Joint Commission's Medication Management Standards, The, 64-65
 Joint Communication on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), 28-29
 Journal of the American Veterinary Medical Association (JAVMA), 666-668

K

Kelvin, 90-92

L

Lactobionato de eritromicina IV, 706-707
 Lactose, 352-353
 Lanolina Modificada, 301-302
 Lanolina USP, 301-302
 Lecitina, 272
 Legibilidade, 25-28
 Legibilidade, balança e peso, 190-192
 Lei de Stokes, 441-442, 470
 Leis estaduais
 aconselhamento ao paciente, 70-71
 sobre substâncias controladas, 43-43
 Leis federais
 aconselhamento ao paciente, 71-72
 sobre substâncias controladas, 42-43
 Leite, 437
 Levigação
 definição, 318-319
 quantidade de agente para uso, 493-494
 seleção, 492-494
 tipos de, 492
 Levitra, 273
 Liberação de gás, 689
 Ligação cruzada, 111-113
 Limpeza de superfície para preparação asséptica, 568-569
 Linimentos, 468
 Lipídeos, 647-649, 651
 Ligua-Gel, 291-292
 Liquefação de ingredientes sólidos, 692-694
 Liquiderm-A, 291-292
 Líquidos não aquosos, 211-217
 prazos de validade para, 59-60
 Listas, substâncias controladas, 46-49
 Lixiviação, 708-709
 Locais críticos, 564
 Loção Cetaphil, 291-292
 Loção Nutraderm, 291-292
 Loções, 395-396, 438-439, 468
 Lugares secos, 181-182
 Luvas, 184-185, 351-352, 567-568, 571-572

M

M (molalidade), 105-107
 M (molaridade), 105-107
 Maconha, 44
 Magma, 294, 437
 Magma de Bentonita NF, 264-265
 Maltitol NF, 281-282
 Manipulação
 cápsulas de gelatina dura com ingredientes líquidos, 357
 definições, 20-21
 emulsões líquidas
 de goma arábica, 470-471
 de sabão nascente, 471-473
 de surfactantes não iônicos, 472-476

- formas farmacêuticas estéreis, 586-589
 fornecedores de equipamentos, 187-188
 ingredientes, 178-181
 instalações e equipamentos
 exigências legais
 manipulação asséptica, 173-179
 manipulação não asséptica, 172-174
 nutrição parenteral, 576-577
 pastilhas, 361-363
 pós
 matérias-primas, 319-321
 mistura, 318-320
 pós divididos, 321-324
 princípios, 317-318
 redução do tamanho da partícula, 317-319
 pós divididos, 321-322
 preparações semissólidas
 acréscimo de fármacos e produtos químicos sólidos, 490-496
 equipamento para, 490-491
 incorporação de líquidos, 495-497
 preparação em excesso para compensar as perdas, 490-491
 regulamentação da, 161t-162t
 sachês (envelopes), 321-322
 soluções, 398-403
 supositórios, 535-537, 539-545
 suspensões, 442-443
 Manipulação de NP (nutrição parenteral), 576-577, *ver também* nutrição parenteral total
 Manipulação de nutrição parenteral (NP), 576-577, *ver também* nutrição parenteral total
 Manitol USP, 279-280
 Manteiga de Cacao NF
 generalidades, 308-310
 substitutos para, 309-311
 Manuseio
 de fármacos e produtos químicos, 183-188
 de produtos estéreis, 577-578
 Manuseio de medicamentos, 183-188
 Manuseio seguro dos fármacos, 183-188
 Máquinas para enchimento de cápsulas, 178-179, 351-354
 Marca, medicamentos controlados, 22-23
 Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 148-149
 Martindale-The Extra Pharmacopoeia, 118, 120-121
 Massa, 84-85, 88
 Massa Corporal Magra (MCM), 126-127
 Massa molecular (MM), 101
 Materiais de grau reagente analítico (AR), 179-180
 Matérias-primas
 prazo de validade, 54-55
 seleção, 179-181
 Matérias-primas ACS, 179-180
 MC (metilcelulose), 251-253, 287-288
 MCM, Massa corporal magra, 126-127
 Med paks para paciente, 57-58
 Media fill, 564-566
 Medicaid, 63-64
 Medical Center Pharmacy, et al. v. Gonzales, et al., U.S. District Court, 162
 Medicamentos. *ver* manipulação; rotulagem; fármacos específicos por nome ou tipo; estabilidade, medicamentos
 Medicamentos com tarja, 19-20
 Medicamentos de venda livre
 de substâncias controladas, 49-51
 uso de álcool em produtos para crianças, 213-214
 Medicamentos de venda livre
 substâncias controladas, 49-51
 uso de álcool em produtos para crianças, 213-214
 Medicamentos genéricos, 21-22, 33-34
 Medicamentos industrializados
 como ingredientes para manipulação, 180-181
 prazo de validade, 54-58
 rotulagem para, 32
 Medicamentos manipulados
 Definições associadas com, 156-157
 etapas, 167, 169-171
 evolução e estado atual de, 157-160
 interpretação do nome (potência, nomenclatura), 123-124
 prazo de validade, 57-60
 recomendações para fornecimento seguro e eficaz, 165-167, 169
 regulamentação dos, 161-166
 rotulagem para, 39-40
 Medicare, 63-64
 Medication Errors Reporting (MER), 25, 27
 Medidas domésticas, 89-90
 Medidas métricas, 85-86t
 Meio de digestão caseína de soja, 564-565, 567-568, 575-576
 Melhorar a sensação na boca, 250
 Membranas esterilizantes, 566-567
 mEq/mL (miliequivalentes por mililitro), 106-108
 MER (Programa de relato de erros de medicamentos), 25, 27
 Merck Index, The, 119-120, 148-149
 Metabissulfito de Sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$), 236-237
 Metanfetamina, 43
 Metanol, 211-212
 Metilcelulose (MC), 251-253, 287-288
 Metilparabeno, 225-226
 Método da goma seca para soluções de goma arábica, 470-471
 Método da goma úmida para emulsões de goma arábica, 471
 Método da fusão
 pastilhas moldadas, 361-363
 supositórios
 bases, 538-540
 generalidades, 537-539
 procedimentos de manipulação, 539-545
 Método do abaixamento do ponto de congelamento, 148-150
 Método do equivalente em cloreto de sódio, 150-151
 Método do fator de diluição
 alíquotas sólido-líquidas, 142-144
 alíquotas sólido-sólidas, 138-141
 Método do frasco para emulsificação, 472-473
 Método L_{10} , 153-154
 Método *show and tell* (Mostrar e dizer), 74-75
 Método Sprowls para isotonicidade, 151-153
 Método USP, 151-153
 Método White-Vicent para isotonicidade, 151-153
 Metrificação, 86-87
 Microespátulas, 174-176
 Miliequivalentes, 102-103
 Miliequivalentes por mililitro (mEq/mL), 106-108
 Milimoles, 101-102
 Miliosmoles, 104-105
 MiliPascal seg (mPa s), 247
 Minibags, 622-623
 Miscibilidade, 400-402, 468
 Mistura, de pós, 318-320
 Misturando pós em cálculos de miliequivalentes, 102-103
 Misturando preparações
 álgebra, 110-112
 exemplos de problemas, 112-116
 ligação, 111-113
 percentual, 110
 Misturas de nutrição total (TNA), 646, 648-649
 Misturas farmacêuticas eutéticas, 2993, 693-694
 MM (massa molecular), 101
 Model Rules for the Practice of Pharmacy, 21-22
 Model State Pharmacy Act of the National Association of Boards of Pharmacy, 18-19
 Moinhos para pomada, 178-179
 Molalidade (M), 105-107
 Molaridade (M), 105-107
 Moldes, 176-177, 359, 363, 537-540
 Moldes de pastilhas, 359
 Moldes de supositórios, 176-177, 537-540
 Moldes para triturados, 53
 Moldes para trociscos (pastilhas), 176-177, 359
 Moléculas, 101-102
 Moles, 101-102
 Molhagem, 438-439
 Monoestearato de Glicerila NF, 305
 Monografia da Injeção de Sulfato de Magnésio, 120-121
 mPa.s (miliPascal seg), 247
 MSDs (fichas de dados de segurança), 167, 169, 183-184, 442-443
 Mucilagens, 287-288
 MUE. *ver* avaliação de uso de medicamentos
 Multivitaminas na NPT, 654
- ## N
- N (normalidade), 106-108
 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sulfito de sódio), 236-237
 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (metabissulfito de sódio), 236-237
 NABP (National Association of Boards of Pharmacy), 18-19, 156
 NaHSO_3 (bissulfito de sódio), 236-237
 NAPLEX (Exame nacional para farmacêutico [National Pharmacist Licensing Exam]), 159
 Narcóticos, 44
 Nasal, definição, 396-397
 National Association of Boards of Pharmacy (NABP), 18-19, 156
 National Center for Health Statistics Growth Charts, 726-730
 National Conference on Weights and Measures (NCWM), 189-191
 National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP), 25, 27
 National Fire Protection Association (NFPA), 186-187
 National Formulary. *ver* NF National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 176-177, 183-184
 National Institute for Standards and Technology (NIST), 84-85, 189-190
 National Pharmacist Licensing Exam (NAPLEX), 159
 National Technical Information Service (NTIS), 201-202
 National Type Evaluation Program (NTEP), 190-191
 NCC MERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention), 25, 27
 NCWM (National Conference on Weights and Measures), 189-191

Nebulizadores, 586-587
 NF (National Formulary). *ver também* USP/NF
 excipientes, 207t, 279-280t
 ingredientes, 179-180
 monografias, 54-55
 NFPA (National Fire Protection Association), 186-187
 NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health), 176-177, 183-184
 NIST (National Institute for Standards and Technology), 84-85, 189-190
 Nitrato fenilmercúrico, 226-228, 582-583
 Nitrogênio ureico na urina (NNU), 655, 657
 Níveis de ação, contaminação microbiana, 569-570
 Níveis de risco de contaminação microbiana, 568-572
 Nivelamento da balança, 198-199
 Nomenclatura para sais, 122-123
 Nomes de fármacos, 121-124
 aconselhamento ao paciente, 74-75
 diferenciando formas de fármacos, 121-124
 nas prescrições médicas, 26-28
 nos rótulos, 35-37
 pronúncias similares (redação similar), 29-31
 Nomes de fármacos semelhantes, 29-31
 Nomes farmacêuticos equivalentes (PENs), 36-37
 Nomogramas para determinação da ASC, 723-725
 Normalidade (N), 106-108
 Novos medicamentos, 161
 NPP (nutrição parenteral periférica), 652-653
 NPT. *ver* nutrição parenteral total
 NTIS (National Technical Information Service), 201-202
 Números absolutos, 94-95
 Números definições, 94-95
 Números inteiros, 442-443
 Números nos rótulos, 34-36
 Números significativos, 94-96
 Nutrição parenteral periférica (NPP), 652-653
 Nutrição parenteral total (NPT)
 contaminação por alumínio, 655
 definições associadas à, 646
 dispositivos automáticos para manipulação, 576-577, 655
 elementos-traço, 654
 exemplos de prescrições, 657-662
 exigências de nutrientes e fluidos, 647-653
 exigências e considerações para, 646-648
 monitoramento, 655-657
 nutrição parenteral periférica, 652-653
 outros aditivos, 655
 precipitação de fosfato de cálcio em soluções, 653-654
 soluções especiais de aminoácidos, 652-653
 vitaminas, 654
 NNU (Nitrogênio ureico na urina), 655, 657

O

OBRA '92 (Omnibus Budget Reconciliation Act of 1990), 63-65, 71-72
 Occupational Safety and Health Act (1970), 183-184
 Occupational Safety and Health Administration (OSHA), 183-184
 Oclusivo, definição, 295
 Office of Technology Assessment (OTA), 161
 Oftálmico, definição, 396-397
 Óleo de Amêndoa NF, 215-216
 Óleo de Amendoim NF, 216-217
 Óleo de Cártamo USP, 216-217
 Óleo de Gergelim NF, 216-217

Óleo de Milho NF, 216-217
 Óleo de Oliva NF, 216-217
 Óleo de rícino, 492, 493t
 Óleo de Rícino USP, 215-217
 Óleo de Semente de Algodão NF, 216-217
 Óleo de Soja USP, 216-217
 Óleo mineral, 216-217, 492, 493
 Óleo Mineral Leve NF, 216-217
 Omnibus Budget Reconciliation Act de 1990 (OBRA' 92), 63-65, 71-72
 "Orange Book," 162
 Ora-Plus, 290-291
 Ora-Sweet, 290-291
 Órgãos digestivos, animal, 672-675
 Orientação em latim, evitar, 26-28
 Orientação horizontal dos animais, 670-672
 Orientações imprecisas, 28-29
 Orientações omitidas sobre doses, 75-76
 Orientações para uso
 aconselhamento ao paciente, 74-75
 informações necessárias, 34-36
 OSHA (Occupational Safety and Health Administration), 183-184
 Osmolalidade, 107-109
 Osmolaridade, 107-109
 Osmoles, 104-105
 Osmômetros, 107-108
 OTA (Office of Technology Assessment), 161
 Otológico, definição, 396-397
 Oxidação, 233t, 708-712
 Oxidação/redução (redox), 232-233

P

Pa.s (Pascal seg), 247
 Pacientes ambulatoriais, 19-20
 Pacientes internados, 19-20
 Pacientes pediátricos, regimes terapêuticos para, 129-133
 uso do álcool em, 213-214, 551
 Palatabilidade, 250
 Palmitato de Ascobila NF, 237
 Papéis de pó dobrados, 322-323
 Papéis para pesagem, 197-199
 Papéis para pós, 197-198, 322
 Papel Vegetal, 197-198
 Parabenos, 225-227, 230-231, 582-583
 Parafina NF, 301-303
 Paramentação pessoal para manipulação asséptica, 567-569
 Parâmetros farmacocinéticos, 132-134
 Parenterais de pequeno volume, 622-623
 Pascal seg (Pa.s), 247
 Pasta de Óxido de Zinco USP, 493-494
 Pastas, 294, 300-301, 490
 Pastas oleosas, 300-301, 490
 Pastilhas, 348, 358-363
 Pastilhas de goma arábica-açúcar obtidas por rolamento manual, 359-361
 Pastilhas duras, 358-359
 Pastilhas gelatinosas, 361
 Pastilhas gelatinosas mastigáveis, 361-362
 Pastilhas moldadas, 361-363
 Pastilhas moles, 359-362
 Pastilhas moles de polietilenoglicol, 359, 361t
 Pastilhas obtidas por rolamento manual, 361-362
 PCAB (Pharmacy Compounding Accreditation Board), 157, 160
 PCCA (Professional Compounding Centers of America), 667-668
 PECs (Equipamentos de controle da contaminação), 566-567, 574-575
 Pedersen-Bjergaard, Kaj, 153
 Pedidos de medicamentos para pacientes internados, 19-21, 24-25, 27, 33-34, 36-40
 Pedras para pomadas, 174-176, 490-491
 PEG (Polietilenoglicol NF), 215-216, 306
 PEMs (produtos estéreis manipulados), 578-579.
 ver também preparação de formas farmacêuticas estéreis
 PEMs de uso imediato, 571-572
 PEMs redispersos, 578-579
 PENs (nomes farmacêuticos equivalentes), 36-37
 Periódico Hospital Pharmacy, 180-181
 Peso. *ver também* peso corporal
 cálculos de quantidades, 101
 conversão, 90-91
 definição, 84-85
 Peso corporal
 em expressões de dose, 126-127
 em prescrições de medicamentos, 26-28
 exigências de nutrientes e fluidos, 647-648
 monitoramento da nutrição parenteral, 655
 nomogramas para determinação de asc, 723-725
 Peso corporal ideal (PI), 126-127, 647-648
 Peso corporal real, 126-127, 647-649, 651
 Pesos de exatidão extrafina, 196t
 Petrolato Branco USP, 301-302
 Petrolato Hidrofílico USP, 494-495
 Petrolato USP, 301-302
 pH
 emulsões de goma arábica, 471
 prevenindo a oxidação, 233, 711
 soluções de NPT, 653
 soluções nasais, 584-585
 soluções oftálmicas, 581
 Pharmacy Compounding Accreditation Board (PCAB), 157, 160
 Pharmacy Technician Certification Board (PTCB), 159
 Pharmacy Technician Certification Exam (PTCE), 159
 pHmetros, 178-179
 PI (peso corporal ideal), 126-127, 647-648
 Picnômetros, 94-95
 Pirogênio, 566-567
 Piroxilina, 490
 Pirulitos, 358, 359
 Pirulitos moldados duros, 359
 Placas de aquecimento, 177-178
 Plásticos, sorção e lixiviação, 706-709
 PLO (organogel de poloxâmero e lecitina), 263-264, 522
 Pluronic, 262-263
 Poise, 247
 Polibags, 322
 Polietilenoglicol NF (PEG), 215-216, 306
 Polímeros naturais, 256-262, 287-289
 Polímeros sintéticos, 261-264, 287-289
 Polissorbato, 98, 492, 493t
 Poloxâmero NF, 262-263
 Pomada de Enxofre USP, 493-494
 Pomada de Óxido de Zinco USP, 493-494
 Pomada oftálmica, 591
 Pomadas
 definição, 294-490
 manipulação
 equipamento para, 490-491
 incorporação de fármacos e produtos químicos sólidos, 490-496
 incorporação de líquidos, 495-497
 preparação em excesso para compensar as perdas, 490-491
 Pomadas oftálmicas, 220
 Pontos decimais, 26-28

- POPs (procedimentos operacionais padrões) 166-167, 169-171, 575-577
- Porção ativa, 121-122
- Porcentagem, 108-110
- Pós
- classificação por pureza, 317-318t
 - definições associadas com, 315
 - estabilidade física, 323-324
 - estabilidade química, 323-324
 - exemplos de prescrições, 325-347
 - manipulação
 - mistura, 318-320
 - pós à granel, 319-321
 - pós divididos, 321-324
 - princípios, 317-318
 - redução do tamanho da partícula, 317-319
 - prazos de validade, 323-324
 - propriedades dos, 316-318
 - tamisação, 439-440
 - usos dos, 316
 - vantagens dos, 316
- Pós, 36-37, 316-317, 319-321
- Pós a granel orais, 36-37, 321
- Pós deliquescentes, 315, 692-693
- Pós divididos
- acondicionamento, 322-323
 - manipulação, 321-322
- Pós eflorescentes, 315, 692
- Pós hidrofóbicos, 439-441
- Pós higroscópicos, 315, 692-693
- Pós tópicos a granel, 319-321
- Potássio em NPT, 649-651
- Prática da farmácia, 18-19
- Prática da farmácia veterinária
- considerações legais
 - algoritmo para aviamento de prescrições, 675-678
 - considerações sobre as espécies, 670-676
 - formas farmacêuticas, 670-671
 - generalidades, 668-670
 - uso animal, 669-671
 - exemplos de prescrições, 678-686
 - Fontes de informação, 664-668
 - organizações profissionais, 667-668
- Pratos para pesagem, 197-199
- Prazo de validade, definição, 53
- Prazos de validade
- definições, 563
 - definições associadas com, 53-233
 - emulsões líquidas, 476
 - estabelecimento
 - dificuldades no, 55-57
 - para medicamentos industrializados, 56-58
 - para preparações farmacêuticas manipuladas, 57-60
 - pós, 323-324
 - recipientes de dose múltipla, 565-566
 - regulamentação sobre, 54-56
 - soluções, 402-403
 - soluções nasais, 588-590
 - soluções oftálmicas, 588-590
 - soluções para inalação, 588-590
 - soluções para irrigação, 588-590
 - suspensões, 443
 - versus prazos de validade, 577-578
- Prazos de validade
- definições associadas com, 53
 - regulamentação dos, 54-56
 - versus data de expiração, 577-578
- Prazos de validade padrões máximos, 59-60
- Prazos de validade para formulações contendo água, 59-60
- Prazos de validade para formulações sólidas, 59-60
- Precauções para os medicamentos, 75-76
- Precipitação
- a partir de soluções, 694-707
 - de fosfato de cálcio em soluções de NPT 653-654
- Precipitantes de alcaloides, 705-706
- Precisão, balança e peso, 191-192
- Prefixos, SI, 85-86t
- Preparação definição, 54-55
- Preparações líquidas de uso oral
- conservantes antimicrobianos, 220
 - industrializadas, 289-291
 - preparadas na farmácia, 284-290
 - propriedades das, 397-398
 - restrições, 283-284
 - rotulagem dos ingredientes, 36-37
- Preparações oficiais, 54-55
- Preparações parenterais
- cálculos para, 622-629
 - desvantagens das, 619-620
 - manipulação das, 616-618
 - usos das, 619-620
 - vias de administração, 619-623
- Preparações parenterais de grande volume, 622-623
- Preparações semissólidas
- bases, 490-491
 - definições associadas com, 489-490
 - estabilidade física, 496-497
 - estabilidade microbiológica, 498
 - estabilidade química, 496-498
 - exemplos de prescrições, 498-532
 - manipulação
 - e equipamentos para, 490-491
 - incorporação de fármacos e produtos químicos sólidos, 490-496
 - incorporação de líquidos, 495-497
 - preparação em excesso para compensar as perdas, 490-491
 - usos das, 490
- Prescrição de fosfato de cálcio na NPT, 653-654
- Prescrições
- autoridade para prescrever, 20-21
 - de medicamentos de marca, medicamentos controlados, 22-23
 - definições, 19-20
 - definições associadas com, 18-21
 - emissão, 20-22
 - exatidão, 66-67
 - integralidade, 66-67
 - medicamento para paciente internado, 24-25, 27
 - para medicamentos genéricos, 21-22
 - para pacientes ambulatoriais
 - atividades essenciais antes do preparo, 23-24
 - informações ausentes, 22-23
 - informações necessárias, 21-24
 - registros de dispensação, 23-24
 - substituição marca-genérico, 22-24
 - para substâncias controladas, 47-49
 - prevenindo erros de medicação
 - abreviações e símbolos, 26t-28t, 28-30
 - Medication Errors Reporting Program, 25, 27
 - melhorando prescrições escritas, 25, 27-29
 - melhorando solicitações verbais, 28-29
 - NCC MERP, 25, 27
 - pronuncia e redação semelhantes de fármacos, 29-31
 - rastreamento e análise de erros, 30-31
 - recebendo, 20-22
 - registros da manipulação, 25, 27
- Prescrições, 19-21
- Prescrições. *ver* pedidos de medicamentos
- Prescrições escritas, 20-21, 25, 27-29
- Prescrições para pacientes ambulatoriais
- atividades essenciais antes do preparo, 23-24
 - informação ausente, 22-23
 - informações exigidas sobre, 21-24
 - registros de dispensação, 23-24
 - rotulagem para, 33-34
 - substituição marca-genérico, 22-24
- Prescrições verbais, 21-22, 25, 27-29
- Prescritores de substâncias controladas, registro de DEA, 45
- Pressão osmótica, 147
- Primeira Lei da Difusão de Fick, 401-402
- Primeiro ar, 564-565
- Principles of a Sound Drug Formulary System, 61
- Procedimento de dupla fusão, 543-545
- Procedimentos operacionais padrões (POPs) 166-167, 169, 170-171, 575-577
- Produto, definições, 54-55
- Produto químicos listados, 44
- Produtos com revestimento entérico, 180-181
- Produtos e preparações para aplicação tópica
- conservantes antimicrobianos para
 - ácidos orgânicos, 226-227
 - alcoóis, 226-227
 - derivados orgânicos do mercúrio, 226-228
 - glicóis, 226-227
 - sais das bases de amônio quaternário, 227-230
 - ingredientes, 36-37
 - veículos, 290-292
- Produtos estéreis manipulados (PEMs), 578-579. *ver também* preparação de formas farmacêuticas estéreis
- Produtos injetáveis, 180-181, 438-439
- Produtos químicos altamente tóxicos, 184-185
- Produtos químicos Lista I, 44
- Produtos químicos Lista II, 44
- Produtos químicos tóxicos, 184-185
- Professional Compounding Centers of America (PCCA), 667-668
- Profissionais da área da saúde
- autoridade para prescrever, 20-21
 - definição, 19-20
 - individual, 44
 - nível médio, 44
- Profissionais da área da saúde, 44
- Programa de garantia de qualidade (GQ) para preparações estéreis, 578-579
- Programa MedMARx, 30-31
- Programa MedWatch, 30-31
- Pronuncia semelhante de fármacos, 29-31
- Propilenoglicol, 214-215, 222-224
- Propilparabeno, 225-227
- Proporção de fases em emulsões, 469
- Proporções, 97
- Propriedades coligativas, 147
- Propriedades físicas, 688-689
- Propriedades microbiológicas, 689
- Propriedades químicas, 689
- Proteção, definição, 295
- Proteínas plasmáticas, 657
- Provetas, 200-203
- Pseudopolimorfos, 694-695
- PTCB (Pharmacy Technician Certification Board), 159
- PTCE (Pharmacy Technician Certification Exam), 159
- Pulverização (cominuição), 317-319
- Pulverização da cânfora por intervenção, 318-319

Pulverização por intervenção, 318-319, 693
 Pure Food and Drug Act of 1906, 161
 Pureza bacteriológica da água, 209-210
 PVC (cloreto de polivinila), problemas com sorção e lixiviação, 706-709

Q

QMP (quantidade mínima pesável)
 alíquotas sólido-líquidas, 141-143
 alíquotas sólido-sólidas, 136-139
 generalidades, 135-137
 manipulando pós divididos ou envelopes, 322
 no uso de balanças eletrônicas e de torção, 192-193
 Qualidade e controle ambientais, 573-576
 Quantidade mínima pesável. *ver* QMP
 Quantidades
 generalidades, 100-105
 Misturando ou diluindo preparações
 álgebra, 110-112
 exemplos de problemas, 112-116
 ligação, 111-113
 percentual, 110
 nos rótulos, 34-36
 Quimioterapia, rótulo de descarte adequado, 40-41

R

Racemização, 716
 Radicais livres, 233
 Radiofármacos, 571-572
 Raspadores, de borracha, 174-176
 Razão, 97
 Razão de concentração,
 Reações de deslocamento, 715
 Recipientes
 especificações, 181-183
 fornecedores de, 187-188
 tipos oficiais de, 182-183
 USP, 182-183
 Recipientes bem fechados, 182-183
 Recipientes de dose múltipla
 definições, 565-566
 Prazos de validade, 56-57
 preparações estéreis manipuladas, 571-572
 soluções nasais, 584-585
 soluções oftálmicas, 580
 Recipientes de dose única, 57-58, 182-183
 Recipientes herméticos, 182-183
 Recipientes resistentes à luz, 182-183
 Redispersão, 441-443, 470
 Redox (oxidação/redução), 232-233
 Redução do tamanho da partícula, 317-319
 Refratometria em equipamentos automáticos para manipulação, 576-577
 Refrigeradores, 177-178
 Regimes terapêuticos
 área de superfície corporal, 127-128
 casos especiais
 pacientes geriátricos, 132-133
 pacientes pediátricos, 129-133
 parâmetros farmacocinéticos e valores laboratoriais, 132-134
 formatos para, 125-129
 interpretação para a seleção, 128-130
 peso corporal, 126-128
 Regimes terapêuticos para paciente geriátrico, 132-133
 Registro de controle de qualidade de cápsulas de gelatina dura, 355-356

Registros
 controle de qualidade, para cápsulas de gelatina dura, 355-356
 da manipulação, 25, 27
 dispensação, 23-24
 fórmula padrão, 168
 perfil de medicamentos, 65-67
 procedimentos operacionais padrões (POPs) 166-167, 169, 170-171, 575-577
 substâncias controladas, 50-52
 Regra de Bastedo, 131-132t
 Regra de Clark, 160, 131-132t
 Regra de Dilling, 131-132t
 Regra de Fried para bebês, 131-132t
 Regra de Young, 160, 131-132t
 Regulamentação sobre a qualidade de medicamentos, 161t-162t
 Relação veterinário-cliente-paciente, 668-669
 Relações lineares, 193, 195
 Relatos, problema com medicamentos industrializados, 691
 Remington The Science and Practice of Pharmacy, 148-149
 Repassando prescrições, 20-22
 Repetibilidade, balança e peso, 191-192
 Reutilização da prescrição, 75-76
 Revisão da utilização de medicamentos (DUR)
 aconselhamento ao paciente, 72-73
 definições associadas com, 61-64
 elementos para prospecção, 66-68
 histórico, 63-65
 padrões de práticas profissionais, 64-66
 quando os problemas são identificados, 67-68
 registros de perfil de medicamentos, 65-67
 Rotulagem
 definições associadas com, 32-34
 embalagens a granel para farmácia, 566-567
 emulsões líquidas, 476
 formato para nomes de fármacos, ingredientes e formas farmacêuticas
 medicamentos dispensados, 32-34
 medicamentos industrializados, 32
 medicamentos manipulados, 39-40
 misturas IV, 38-39
 para medicamentos genéricos, 33-34
 prescrições para pacientes ambulatoriais, 33-37
 prescrições para pacientes internados, 36-40
 rótulos auxiliares, 39-41
 seringas específicas por paciente
 substâncias controladas, 51-52
 suspensões, 443
 Rotulagem de medicamentos dispensados, 32-34
 Rótulo "Administre com alimentos", 40-41
 Rótulo "Agite bem", 39-40, 476
 Rótulo "Apenas para uso externo", 40-41
 Rótulo "Armazene sob refrigeração, não congele", 40-41
 Rótulo "Esta prescrição pode ser reutilizada X vezes", 41
 Rótulo "evitar exposição ao sol", 40-41
 Rótulo "Ingira com estômago vazio", 40-41
 Rótulo "Mantenha fora do alcance de crianças", 40-41
 Rótulo "Não ingerir bebidas alcoólicas", 40-41
 Rótulo "Não ingira com produtos lácteos, antiácidos, 40-41
 Rótulo "Não usar após", 40-41
 Rótulo "Não utilize ácido acetilsalicílico", 40-41
 Rótulo "Pode ocasionar descoloração da urina ou fezes", 40-41

Rótulo "Pode provocar sonolência", 40-41
 Rótulo "Proteger da Luz", 40-41
 Rótulo "Refrigerar, agitar bem, descartar após", 40-41
 Rótulo "Utilize todo este medicamento", 41
 Rótulo de "apenas para uso externo", 476
 Rótulo de advertência "Pode provocar sonolência; evitar o uso de bebidas alcoólicas, dirigir ou operar máquinas", 40-41
 Rótulo de via de administração, 40-41
 Rótulo para mistura IV, específico para o paciente, 38-39
 Rótulo "Tome com um copo de água", 41
 Rótulos para seringas, 37-38
 Rótulos para seringas preparadas, 37-38

S

Sabões duros, 270-271
 Sabões moles, 269-271
 Sabor doce, 277-279
 Sabores, principais, 277-278
 Sabores azedos, 277-278
 Sabores básicos, 277-278
 Sabores salgados, 277-278
 Sacarina NF, 280-281
 Sacarina sódica, 280-281
 Sacarina Sódica USP, 280-281
 Sacarina solúvel, 280-281
 Sacarose NF, 278-279
 Sais das bases de amônio quaternário, 227-230
 Sais inorgânicos, 263-264, 704-705t
 Sais ligeiramente solúveis, 704-706
 Salas de pressão negativa, 565-566
 Salas de pressão positiva, 566-567
 Salas limpas, 563, 564
 Salicilato de Metila NF, 282
 Sensibilidade, balança e peso, 190-192
 Sensibilidade a umidade, comprimido e cápsula, 56-57
 Sensibilizantes, 184-185
 Seringas, 202-204, 617, 619-621, 626-628
 SI (Sistema Internacional de Unidades). *ver* sistema métrico
 Silanização, 706-707
 Símbolos
 em prescrições de medicamentos, 28-29
 potencialmente perigosos, 26t-28t
 SI, 85-87t
 Sistema apotecário, 88-89
 Sistema Avoirdupois, 86-88
 Sistema centígrado, 90-91
 Sistema de autoverificação tripla, 166-167
 Sistema de dois arquivos para substâncias controladas, 51-52
 Sistema de três arquivos para substâncias controladas, 51-52
 Sistema do equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL), 473-475
 Sistema EHL (equilíbrio hidrofílico-lipofílico), 473-475
 Sistema Internacional de Unidades (SI). *ver* Sistema métrico
 Sistema métrico
 cálculos de concentração, 104-105
 cálculos de quantidade, 101
 generalidades, 84-87
 nas prescrições médicas, 26-28
 pesos, 195-197, 196t
 Sistemas aquosos, antioxidantes para, 235-237
 Sistemas de gel de duas fases, 298-299
 Sistemas de gel de fase única, 300-301, 490

- Sistemas de medida
 conversão
 peso e volume, 90-91
 temperatura, 90-93
 densidade, 92-95
 densidade relativa, 92-95
 medidas caseiras, 89-90
 números significativos, 94-96
 Sistema apotecário, 88-89
 Sistema Avoirdupois, 86-88
 sistema métrico, 84-87
 temperatura cinética média, 92-93
 Sistemas de medida, *ver* sistemas de medida
 Sistemas dilatantes, 249, 249
 Sistemas dilatantes, 249
 Sistemas eletrônicos de gral e pistilo, 178-179
 Sistemas oleosos, antioxidantes para
 galato de Propila NF, 237-239
 generalidades, 236-237
 hidroxianisol Butilado, 237
 hidroxitolueno Butilado, 237
 palmitato de Ascobila NF, 237
 vitamina E USP, 238-239
 Sistemas plásticos, 248, 249
 Sistemas pseudoplásticos, 248, 249
 SLPI (Solução de lecitina – palmitato de isopropila), 261-262, 520
 Social Security Act, 63-64
 Society of Veterinary Hospital Pharmacists (SVHP), 667-668
 Sólidos finamente divididos, 271-272
 Sólidos hidrofílicos, 271-272, 439-441
 Solubilidade de sais inorgânicos, 704-705t
 Solubilidade do fenobarbital, 703-704t
 Solução de Formaldeído USP, 120-121
 Solução de Goma Xantana NF, 288-289
 Solução Oftálmica de Glicerina USP, 214-215
 Solução Oral de Glicerina USP, 214-215
 Solução Otológica de Ácido Acético USP, 118
 Solução tampão concentrada multipropósito, 244t
 Solução Tópica de Cloreto de Cetilpiridínio, 229-230
 Soluções
 definições associadas a, 395-397
 estabilidade física, 402-403
 estabilidade microbiológica, 402-403
 estabilidade química, 402-403
 exemplos de prescrições, 403-436
 manipulação de, 398-403
 nomenclatura, 396-397
 prazos de validade, 402-403
 usos e propriedades das, 397-399
 vantagens e desvantagens das, 397-398
 Soluções concentradas, 144-146
 Soluções de lecitina – palmitato de isopropila, 263-264, 522
 Soluções especiais de aminoácidos para NPT, 652-653
 Soluções iso-osmóticas, 147
 Soluções isotônicas, 147
 Soluções Nasais
 cuidados, 584-585
 definição, 583-584
 ingredientes ativos e componentes, 584-586
 prazo de validade, 588-589
 propriedades das, 398-585
 Soluções oftálmicas
 aconselhamento ao paciente, 589-591
 conservantes antimicrobianos para, 220, 229-231
 cuidados, 580
 definição, 580
 ingredientes ativos e componentes, 581-584
 prazo de validade, 588-589
 procedimentos para manipulação, 586-589
 propriedades das, 398-399, 584-585
 Soluções otológicas, 398-399
 Soluções para inalação
 cuidados, 585-586
 definição, 585-586
 determinação do prazo de validade, 588-589
 propriedades das, 585-587
 Soluções para irrigação
 cuidados, 586-587
 definição, 398-399
 determinação do prazo de validade, 588-589
 propriedades das, 586-587
 Soluções parenterais de grande volume, 622-623
 Soluções tópicas, 397-399
 Solvente-G, 291-292
 Solventes
 água, 207-211
 alcoóis, 210-214
 capacidade das bases em absorver, 494-495
 cetonas, 215-216
 ciclodextrinas, 216-218
 escolhendo, 493-494
 estratégias para adição de bases não absorventes, 494-496
 generalidades, 206-207
 glicóis, 213-216
 óleos, 215-217
 precipitação a partir da solução, 694-697
 tipos de, 493-494
 Sorbato de potássio, 224-225
 Sorbitol NF, 278-279
 Sorção, 706-708
 Spectro-Jel, 291-292
 Substâncias adicionadas, 178-179
 Substâncias controladas
 definições, 44
 definições associadas com, 44-45
 Drug Enforcement Administration Registration, 45-46
 jurisdição das, 42-43
 listas, 46-49
 prescrições de, 47-49
 registros, 50-52
 rotulagem, 51-52
 venda livre, 49-51
 Substâncias estimulantes, 44
 Substâncias oficiais, 54-55
 Substâncias tranquilizantes, 44
 Substituição marca-genérico, 22-24
 Sucralose NF, 281-282
 Sulfito de sódio (Na_2SO_3), 236-237
 Sulfitos, 583-584
 Sulfobutileter- β -ciclodextrina, 217-218
 Suporte técnico, 187-188
 Supositórios
 cálculos e procedimentos para, 536-545
 definições associadas aos, 533
 escolhendo a técnica de preparação, 535-537
 estabilidade física, 545-546
 estabilidade química, 545-546
 exemplos de prescrições, 546-560
 prazo de validade, 545-546
 selecionando a base, 534-536
 usos dos, 534-535
 Supositórios de manteiga de cacau, 534-540, 541t, 542-546, 694-695
 Supositórios obtidos por compressão, 312-313
 Supositórios obtidos por rolamento manual, 536-538
 Supposibase-F, 310-311
 Supposiblend, 310-311
 Supreme Court ruling on FDAMA Sec. 505A., 162
 Surfactantes
 classificação e características dos, 268-272
 definição, 438-439
 definições associadas a, 267
 Surfactantes anfóteros, 272
 Surfactantes aniônicos, 585-586
 Surfactantes catiónicos, 270-271
 Surfactantes não iônicos, 271-272
 Surfactantes não iônicos, Span 494-496
 Surfactantes não iônicos sintéticos, 271-272
 Surfactantes naturais não iônicos, 271-272
 Surfactantes Zwitteriônicos, 272
 Suspendol-S, 290-292
 Suspensões
 conservantes antimicrobianos, 220
 definições associadas a, 437-439
 estabilidade física, 443
 estabilidade microbiológica, 443
 estabilidade química, 443
 exemplos de prescrições, 444-466
 exigências de rotulagem 443
 manipulação, 442-443
 prazos de validade, 443
 propriedades das, 439-443
 usos das, 438-439
 Suspensões orais, 438-439, *ver também* Suspensões
 Suspensões tópicas, 438-439
 SVHP (Society of Veterinary Hospital Pharmacists), 667-668
- T**
 Tamanho corporal, animal, 670-671
 Tamanho de seringas, 620-623
 Tamanho médio da gotícula (MDS), 649, 651
 Tamises, 177-178, 317t
 Tampão citrato, 304t
 Tampão de acetato Walpole modificado, 243-244t
 Tampão fosfato modificado Sorensen, 151, 244t, 581-582
 Tampão oftálmico Palitzsch, 245t
 Tampas
 materiais de acondicionamento, 187-188
 padrões, 181-183
 tipos oficiais de, 182-183
 USP, 182-183
 Tampões
 capacidade tamponante, 241
 definições associadas com, 240
 para soluções nasais, 584-585
 para soluções oftálmicas
 quantidade de solução a ser usada, 581-582
 Tampão fosfato modificado Sorensen, 581-582
 Veículo ácido bórico, 581-582
 seleção, 241-246
 usos dos, 240-241
 Taxa de filtração glomerular (TGF), 674-675
 Técnicos de farmácia certificados, 19-20
 Técnicos de nível médio, 44
 Técnicos em farmácia, 19-20
 Temperatura
 armazenamento, 181-182
 conversão, 90-93
 evitando hidrólise, 712-713

impedindo a oxidação, 711
 monitoramento da nutrição parenteral, 655
 precipitação a partir da solução, 706-707
 soluções de NPT, 654
 Temperatura ambiente, 181-182
 Temperatura ambiente controlada, 92, 181-182
 Temperatura cinética média (TCM), 92-94, 181-182
 Temperatura de aquecimento excessiva, 181-182
 Temperatura do congelador, 181-182
 Temperatura do refrigerador, 181-182
 Temperatura fria, 181-182
 Temperatura fria controlada, 181-182
 Temperatura morna, 181-182
 Tempo de carência para animais de produção, 669-671
 Tempo de tromboplastina parcial (TTP), 133-134
 Tempos carência para animais de produção, 669-671
 Teor de álcool, 115-116
 Termômetros, 176-178
 Termômetros para laboratório, 176-177
 Termos de solubilidade, 399-400t
 Testes para balanças, 192-197, 194
 TFG (taxa de filtração glomerular), 674-675
 Timerosal, 227-228, 230-231, 582-583
 Tinturas, 395-396
 Tiosulfato de sódio USP, 236-237
 Tixotropia, 248, 249
 TMC (temperatura cinética média), 92-94, 181-182
 Toxicidade de fármacos em animais, 676-677t
 Toxinas, específicas para espécies, 675-676
 Transmissão eletrônica de prescrições de medicamentos, 20-21
 Transporte de produtos estéreis, 577-578
 Treaty of the Meter, 84
 Treinamento dos responsáveis pelo paciente sobre preparações estéreis, 578-579
 Trissel's Compatibility of Compounded Formulations, 58-59
 Trituração, 318-319
 Trituradores de comprimidos, 323
 Triturados, comprimidos (TTs), 349, 363-364
 Trocas de ar por hora, 571-572, 574-575
 Trociscos, 349
 TTP (tempo de tromboplastina parcial), 133-134
 TTs (triturados de comprimidos), 349, 363-364
 Tween 82, 492, 493t

U

U.S. Supreme Court ruling on FDAMA Sec. 505A., 162
 UFC (unidades formadoras de colônias), 568-569
 Umectantes, 295, 496-497
 Unidades de atividade biológica, 101
 Unidades de insulina humana, 101
 Unidades de massa, 88
 Unidades de volume, 88
 Unidades formadoras de colônias (UFC), 568-569
 United States Pharmacopeia. *ver* USP; USP/NF
 Uso interno de pós, 321
 USP (*United States Pharmacopeia*), 181-182
 artigos, 53-55
 cálculos envolvendo álcool, 115-117

especificações de equipamentos de pesagem e medida, 190-191
 evitando erros em prescrições de medicamentos, 25, 27
 fontes de informação para a prática da farmácia veterinária, 664-665
 manipulação, 157, 159, 172-174, 179-180
 medicamentos de marca e genéricos, 36-37
 medicamentos manipulados, 166-167, 169
 medidas caseiras, 89-90
 nomenclatura, 122-123
 porcentagem, 108-110
 prazos de validade, 53-60
 preparação de medicamentos, 181-182
 programas para relatar erros de medicamentos, 30-31
 recipientes e tampas, 181-183
 recomendações para manipulação asséptica, 563
 revisão de utilização de medicamentos, 63-65
 rótulos para medicamentos manipulados, 39-40
 sulfato de Magnésio injetável, 120-121
 temperatura cinética média, 92-93
 temperaturas de armazenamento, 181-182
 unidades de atividade biológica, 101
 USP/NF
 acetona, 215-216
 agentes acidificantes, alcalinizantes ou tampoadantes, 246t
 agentes indutores de viscosidade, 250-251
 agentes quelantes, 235
 água, 207-211
 álcool, 210-214
 antioxidantes, 235
 ciclodextrinas, 217-218
 conservantes antimicrobianos, 221
 densidade relativa, 93-94
 flavorizantes, aromatizantes e edulcorantes, 279-280t
 generalidades, 190-191
 glicóis, 214-216
 óleos, 215-217
 solventes e veículos, 206, 207t

V

Valores, SI, 85-86t
 Valores laboratoriais, 132-134
 Valores L_{50} , média, 149t
 Veículo a base de sorbitol, 286-288
 Veículo de ácido bórico, 581-582
 Veículo Estruturado para Suspensão livre de Açúcar NF, 288-289
 Veículo Estruturado para Suspensão NF, 286-287
 Veículo líquido oral anidro, 289-290
 Veículo para Solução Oral NF, 286-287
 Veículo para Suspensão Oral NF, 289-290
 Veículos
 dispersão uniforme de partículas em, 439-441
 para preparações líquidas orais industrializadas, 289-291
 preparados na farmácia, 284-290
 restrições, 283-284

para preparações líquidas tópicas industrializadas, 291-292
 preparados na farmácia, 291-290
 restrições, 290-292
 Veículos à base de açúcar, 290-291
 Veículos estruturados, 288-291
 Veículos líquidos isentos de açúcar à base de sorbitol, 286-288
 estruturados, 288-290
 generalidades, 286-288
 industrializados, 290-291
 preparados com polímeros naturais e sintéticos, 287-289
 Veículos orais contendo sacarose contendo álcool, 286-287
 Veículo Estruturado para Suspensão NF, 286-287
 Veículo para Solução Oral NF, 286-287
 xarope de ácido cítrico, 285-286
 Xarope NF, 284-286
 xaropes edulcorados de produtos naturais, 286-287
 Velocidade, 43
 Velocidades de sedimentação para suspensões, 439-442
 Verificação das habilidades na consulta, 79-80
 Veterinary Information Network (VIN), 667-668
 Veterinary Support Personnel Network, 666-667
 Vias de administração
 nos rótulos, 35-36
 preparações parenterais, 619-623
 tampões e agentes para ajuste de pH, 241-244
 Vidrarias volumétricas, 173-174, 200-201
 Vidro, 694-695, 706-708
 VIN (Veterinary Information Network), 667-668
 Viscosidade, 247, 249, 252-253t
 Viscosidade absoluta de líquidos newtonianos, 248t
 Vitamina E USP, 238-239
 Vitaminas para NPT, 649, 651-654
 Volume
 administração intravenosa, 620-621
 cálculos de quantidades, 101
 conversão do, 90-91
 unidades de, 88
 Volume do pós, 622-625
 Volumes de enchimento, 38-39, 627-628
 Vomitar, capacidade do animal de, 674-675

W

Witepsol, 309-310

X

Xarope de ácido cítrico, 285-286
 Xarope de limão, 285-286
 Xarope NF, 284-286, 290-291
 Xarope simples, 284-286, 290-291
 Xaropes, 395-396, 438-439
 Xaropes flavorizados de produtos naturais, 286-287

Z

Zeros à direita, 26-28
 Zeros à esquerda, 26-28